N° D'ORDRE : 282

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES BASCOUL

1re THÈSE

Essais sur la Synthèse partielle d'énantiomères de stéroïdes naturels. A-nor D-homo stéroïdes.

2e THÈSE

Application du dichroïsme circulaire à l'étude de la configuration des composés organiques.

Soutenues le 17 décembre 1962 devant la Commission d'Examen

MM. MOUSSERON, *Professeur à la Faculté* — *Président.*
RABINOVITCH, *Professeur à la Faculté*
JACQUIER, *Professeur à la Faculté*
CRASTES DE PAULET, *Professeur agrégé à la Faculté de Médecine*
— *Examinateurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1962

Essais

sur la

Synthèse partielle d'énantiomères de stéroïdes naturels.

A-nor D-homo stéroïdes.

N° D'ORDRE : 282

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES BASCOUL

1re THÈSE

Essais sur la Synthèse partielle d'énantiomères de stéroïdes naturels. A-nor D-homo stéroïdes.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

2e THÈSE

Application du dichroïsme circulaire à l'étude de la configuration des composés organiques.

Soutenues le 17 décembre 1962 devant la Commission d'Examen

MM. MOUSSERON, *Professeur à la Faculté* — *Président.*
RABINOVITCH, *Professeur à la Faculté*
JACQUIER, *Professeur à la Faculté*
CRASTES DE PAULET, *Professeur agrégé à la Faculté de Médecine* — *Examinateurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)
—
1962

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen	B. CHARLES.
Assesseurs	R. JOUTY, I. ASSENMACHER.
Doyen honoraire	P. MATHIAS.
Professeurs honoraires ...	R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIERE, E. TURRIERE, J. SOULA, G. DENIZOT, J. GRANIER.
Professeurs titulaires	M. MOUSSERON, Chimie.
	L. EMBERGER, Botanique.
	Ch. BOUHET, Physique.
	P. MATHIAS, Zoologie et Biologie générale.
	J.-P. ROIG, Physique.
	P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie.
	Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie générale.
	Mlle G. CAUQUIL, Chimie.
	J. SALVINIEN, Chimie-Physique.
	G. COUCHET, Mécanique supérieure.
	Mlle A.-M. VERGNOUX, Physique.
	J. AVIAS, Géologie.
	P. VIELES, Chimie.
	J. RABINOVITCH, Physique.
	E. KAHANE, Chimie biologique.
	J.-J. MOREAU, Mécanique rationnelle.
	B. CHARLES, Mathématiques pures.
	J. MOTTE, Botanique.
	R. JOUTY, Physique.
	C. CHALIN, Physique.
	I. ASSENMACHER, Physiologie animale.
	B. PISTOULET, Physique.
	Ch. ROUMIEU, Mathématiques.
Prof. titul. en surnombre...	M. BOUIX, Mathématiques.
Professeurs sans chaire ...	Mme J. CHARLES, Mathématiques.
	R. JACQUIER, Chimie.
	Mme M. DE POUCQUES, Botanique.
	R. LAFONT, Physique.
	P. MURAOUR, Géophysique appliquée.
	J. FALGUEIRETTES, Minéralogie.
	Mme M. LAFON, Mathématiques.
	M. MATTAUER, Géologie.
	P. CAILLON, Physique.
	G. TOURNE, Chimie.
Maîtres de conférences ...	L. EUZET, Zoologie.
	J. REMY, Géologie.
	Mme G. VERNET, Biologie animale.
	H. ANDRILLAT, Astronomie.
	P. DEMANGEON, Géologie.
	Ch. SAUVAGE, Botanique.
	A. BONNET, Botanique.
	H. CHRISTOL, Chimie.
	E. GROUBERT, Physique.
	J. ROUZAUD, Chimie.
	Mme H. GUASTALLA, Biologie physico-chimique
	J.-P. LAFON, Mathématiques.
	A. STEINER, Psychophysiologie.
	G. LAMATY, Chimie.
	C. DELOUPY, Physique.
	L. GRAMBAST, Botanique.
	R. GAUFRES, Chimie.
	F. PROUST, Géologie.
	A. BASSOMPIERRE, Physique.
	A. MARTINEAU, Mathématiques.
Chargés d'enseignement ...	M. LEFRANC, Mathématiques.
	A. STURER, Mathématiques.
	Mlle A. BAILLETTE, Mathématiques.
Secrétaire principal	E. SIAU.

A MA FEMME

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RABINOVITCH

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur du Collège Scientifique Universitaire de Perpignan

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUIER

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
CRASTES DE PAULET

Maître de Conférences à la Faculté de Médecine

AVANT-PROPOS

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide et à la bienveillance de Monsieur le Professeur MOUSSERON et de Monsieur le Professeur Agrégé CRASTES DE PAULET.

Monsieur le Professeur MOUSSERON après nous avoir fait profiter de son enseignement magistral et nous avoir donné l'exemple de ce que peut réaliser l'enthousiasme scientifique animé par un esprit d'organisation et une grande volonté, a bien voulu favoriser la réalisation de ce travail dans un laboratoire voisin.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement, de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé CRASTES DE PAULET, en nous accueillant dans son laboratoire a accepté de diriger l'élaboration de ce travail. Il a mis à notre disposition sa patience et ses grandes connaissances pratiques et théoriques, il nous a initié aux techniques délicates de la chimie organique et communiqué son goût du travail bien fait et de la recherche méticuleuse, dans l'ambiance de bienveillante sympathie qu'il donne à son laboratoire.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer tout notre dévouement et notre respectueuse reconnaissance.

Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Professeur RABINOVITCH qui nous fait l'honneur de siéger à ce jury et qui a bien voulu nous proposer un sujet de thèse complémentaire convenant particulièrement à l'esprit de nos recherches antérieures.

Nous remercions Monsieur le Professeur JACQUIER, pour son enseignement, pour l'aide qu'il a bien voulu apporter à la réalisation de ce travail, et pour l'honneur qu'il nous fait en siégeant à ce jury.

Que Monsieur le Docteur WINTERNITZ, Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique, veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour les conseils qu'il a eu l'amabilité de nous donner lors de la rédaction de cette thèse.

Nos remerciements s'adressent également à tous les Professeurs de la Faculté des Sciences et de l'École qui ont contribué par leur enseignement à notre formation scientifique, et plus particulièrement à Monsieur le Professeur CHRISTOL, qui a toujours fait preuve, à notre égard, d'une grande bienveillance.

Nous remercions les Directeurs et le Personnel des laboratoires de spectrographie et de microanalyse pour tous les enregistrements et mesures qu'ils ont bien voulu effectuer pour nous.

Nous exprimons notre respectueuse gratitude à Madame CRASTES DE PAULET pour sa bienveillante sympathie, créant une atmosphère de cordialité rendant toutes choses plus faciles.

A tous nos Camarades de laboratoire nous assurons ici notre sympathie pour les services qu'ils nous ont rendus et l'aide qu'ils nous ont apportée.

Notre reconnaissance va également au Centre National de la Recherche Scientifique dont l'aide matérielle a permis de mener à bien cette thèse.

Que la Direction et le Personnel de l'Imprimerie de la Charité trouvent ici l'expression de nos vifs remerciements pour le soin qu'ils ont apporté à la réalisation pratique de cette thèse.

J. B.

INTRODUCTION

Lorsque ce travail a été entrepris, on ne connaissait aucun antipode optique de stéroïde naturel excepté la l-équilénine [4].

Il paraissait intéressant de préparer de tels antipodes optiques dans le but d'étudier l'effet de l'inversion de configuration sur les propriétés biologiques, sans que cela puisse nécessairement se traduire par des propriétés inverses ou même antagonistes de l'isomère naturel.

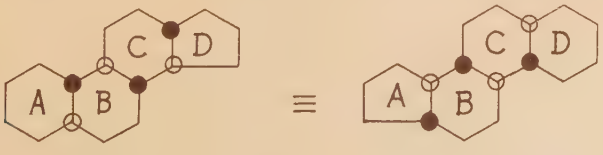
Deux procédés de principe totalement différents permettent théoriquement de réaliser ce programme :

1° Synthèse totale.

2° Synthèse partielle à partir d'un produit naturel aussi proche que possible de la structure antipodale cherchée.

Le deuxième procédé a été choisi pour des raisons de simplicité. Depuis, toutefois, les progrès de la synthèse totale ont permis à d'autres auteurs d'aboutir à des résultats remarquables entre autres, la synthèse de la l-œstrone et de la l-aldostérone [39].

Ce choix a été dicté par une particularité remarquable de la structure des stéroïdes hormonaux naturels : *l'enchaînement alternativement cis-trans des carbones asymétriques des cycles*. De ce fait un composé comme le (5α) gonane peut aussi être considéré comme un dérivé de son propre antipode optique, le A-nor D-homo l-(5α) gonane dans la nomenclature de REICHTEIN, comme le montre la fig. 1 où (b) n'est autre chose que (a) retourné de 180° dans le plan.



(a) (b)

FIG. 1

Le développement de cette notion devait conduire JACQUES et KAGAN à préparer une série de stéroïdes que l'on peut considérer comme des *dérivés* de la série antipodale (stéroïdes « inversés ») : exemple fig. 2.

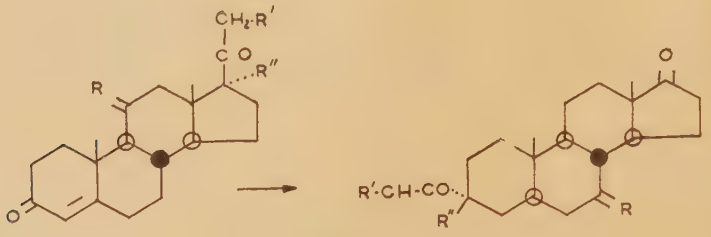


FIG. 2

Ces composés sont obtenus à partir de stéroïdes naturels par une série de réactions d'où sont exclues les transformations sur la taille des noyaux terminaux et la position des groupes méthyls angulaires. De ce fait la parenté avec un antipode vrai reste incomplète, car la *conservation des cycles A* (C_6) *et D* (C_5) *en série naturelle conduit à des composés A-nor D-homo en série antipodale* ; pour obtenir des composés antipodes vrais de la série naturelle il est nécessaire :

1° De reconstituer les noyaux A en C_6 et D en C_5 en série antipodale ; ceci représente deux transformations théoriques fondamentales : contraction du cycle A et extension du cycle D en série naturelle, fig. 3.

2° De transposer les deux méthyls angulaires respectivement de 10 β à 5 α et de 13 β à 14 α.

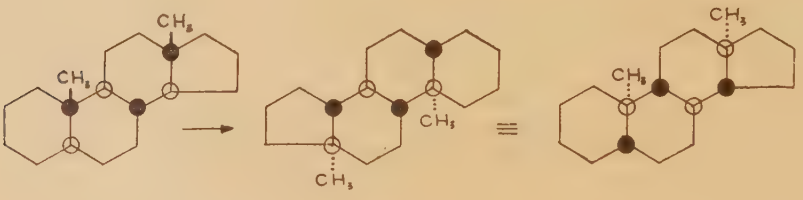


FIG. 3

Le problème est en réalité plus complexe car si l'on considère par exemple la série des *transformations théoriques* qui permettent de passer de l'androstènedione à son antipode optique (fig. 4) on constate qu'il est nécessaire outre les transformations relatives aux

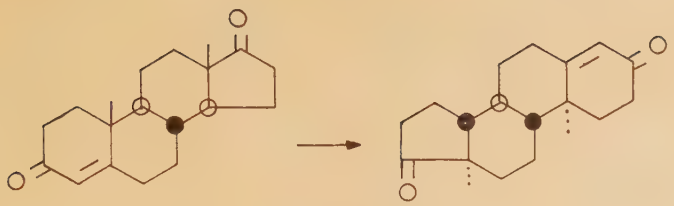


FIG. 4

cycles terminaux et aux méthyls angulaires d'introduire une double liaison 13(-17 a) et de supprimer la liaison 4-5, toutes ces transformations devant par ailleurs maintenir les carbonyles en C_3 et C_{17}.

Tel était le programme *théorique* que nous nous étions fixé.

De façon *pratique* nous avons pu réaliser, en 9 étapes, la synthèse d'un composé très proche de l'androstènedione antipodale, à partir de la testostérone, les étapes principales de cette synthèse sont représentées dans la figure 5.

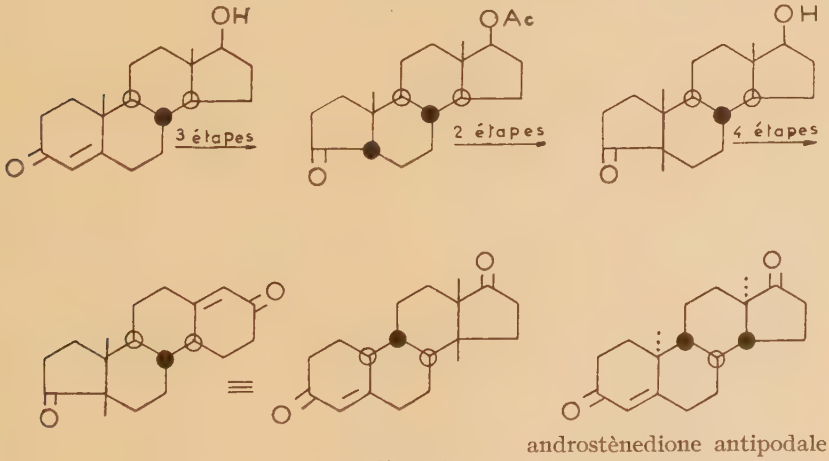


FIG. 5

Le choix de l'ordre dans lequel sont réalisées les transformations fondamentales discutées plus haut, en partidulier contraction du cycle A et extension du cycle D a été dicté par la considération suivante : il est, même théoriquement, très difficile de procéder à une

contraction de cycle sur un composé D-homo tel que (LXXX) fig. 5 bis, en conservant la structure en D particulièrement réactive.

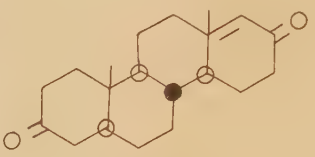


Fig. 5 bis

Dans cette synthèse figurent deux composés intermédiaires très importants l'acétoxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane et l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane. Le travail sera présenté dans l'ordre chronologique selon lequel il a été effectué :

— La première partie décrira les divers procédés utilisés pour obtenir avec des rendements satisfaisants les stéroïdes A-nor parmi lesquels les dérivés carbonylés en 3.

— La deuxième partie traitera de la méthylation angulaire en 5 et des méthodes utilisées pour préciser cette structure.

— Dans la troisième partie seront décrites les étapes correspondant à l'extension du cycle D.

N. B. — Les chiffres romains que l'on rencontrera dans le texte se rapportent à des composés dont les formules sont rassemblées en tableaux à la fin du texte, pp. 115 à 122.

CHAPITRE PREMIER

A-NOR STÉROÏDES

Le problème constitué par la contraction du cycle A et l'introduction simultanée d'une fonction oxygénée sur le carbone 3 a été abordé de cinq manières différentes :

I — Action d'un magnésien sur une α-halogénocétone.
II — Crotonisation du produit d'ouverture du noyau A.
III — Réarrangement des cyclo-3-5 stéroïdes.
IV — Réarrangement de diméthyl-4-4 stéroïdes.
V — Pyrolyse des secoacides 3-4 obtenus par ozonisation d'un Δ^3-stéroide.

I — DÉSHALOGÉNATION MAGNÉSIENNE DES α-HALOGÉNOCÉTONES STÉROÏDES (Réaction de Tiffeneau).

INTRODUCTION

L'objet du travail exposé dans ce paragraphe est d'étendre à la série de l'androstane, les résultats obtenus par Winternitz et Crastes de Paulet [162] dans la série du cholestane. Les deux bromocétones de la série de l'androstane étudiées sont : l'acétoxy-17β bromo-2α oxo-3 (5α) androstane (II) et l'acétoxy-17β bromo-4β oxo-3 (5β) androstane (V).

TRAVAUX ANTÉRIEURS

La déshalogénation magnésienne des *α-halogénocétones cyclaniques* a fait l'objet de nombreux travaux, notamment ceux de TIFFENEAU et de son école [139] [62] et ceux de MOUSSERON sur le plan de l'analyse conformationnelle [109] (une revue bibliographique très complète sur ce sujet est donnée par CRASTES DE PAULET [31]). La même réaction sur les *α-halogénocétones stéroïdes* a été étudiée pour la première fois par WINTERNITZ et CRASTES DE PAULET [162]. Les résultats obtenus par TIFFENEAU ont permis à ces auteurs de *prévoir* la formation de deux types de cétones (a) et (b) (fig. 6) à partir du bromo-2α oxo-3 (5α) cholestane, dans des proportions variant en fonction des quantités de bromhydrines cis et trans intermédiairement formées.

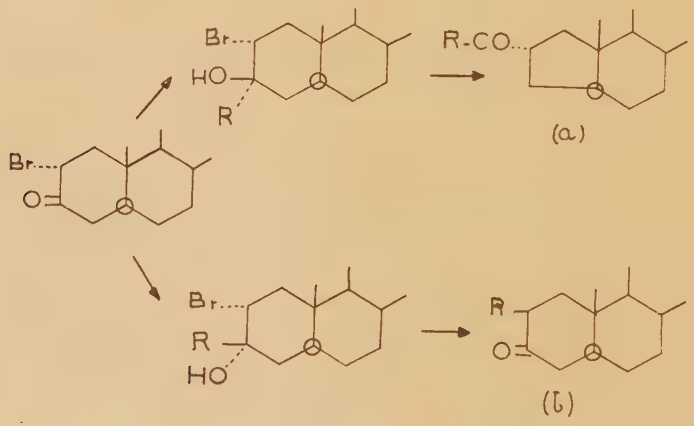


FIG. 6

Ces auteurs ont montré que la déshalogénation magnésienne du bromo-2α oxo-3 (5α) cholestane, *conduit exclusivement à une cétone transposée avec régression de cycle du type* (*a*) (fig. 6). Ils ont proposé un mécanisme de réaction, rendant compte de ce résultat qui n'est pas en accord avec les règles de TIFFENEAU concernant la déshalogénation magnésienne des α-halogénocétones cyclaniques. Ces règles ont été établies pour des composés capables d'interconversions du type de celle donnée dans la figure 7 sous le titre « série cyclanique », qui conduisent à deux produits dont le plus réactif est seul mis en jeu. Ces interconversions sont impossibles en série stéroïde car elles sont incompatibles avec la conservation de la configuration du méthyl en 10. Par conséquent les produits formés ne sont pas obligatoirement ceux prévus par TIFFENEAU en série cyclanique où le processus réactionnel n'est pas le même. Dans le cas des α-halogéno-

cétones stéroïdes, il faut admettre comme le proposent Winternitz et Crastes de Paulet dans une discussion plus détaillée [162], (résumée dans la figure 7), que c'est la bromhydrine intermédiaire cis (ea) qui prend naissance car elle seule permet d'interpréter la formation d'acétyl-2α A-nor stéroïde.

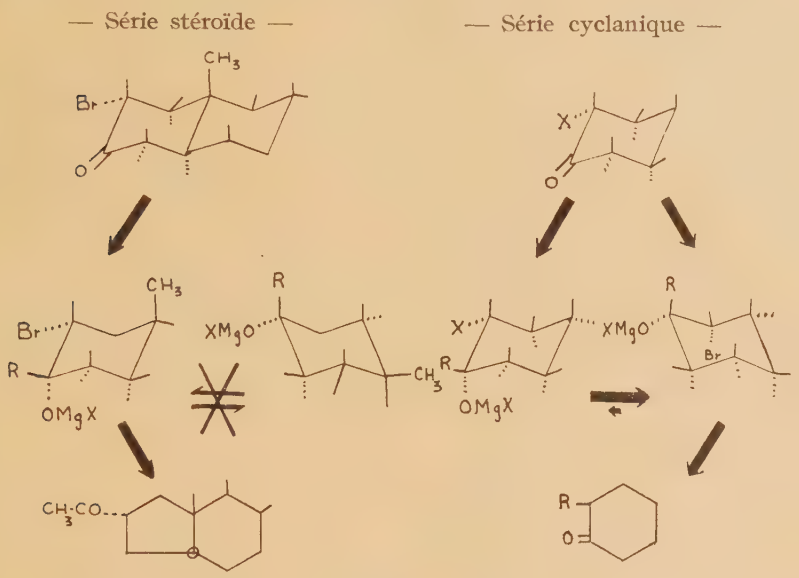


Fig. 7

La formation exclusive de l'isomère cis (ea) lors de l'action des magnésiens sur les bromo-2α oxo-3 stéroïdes s'explique par l'encombrement de la face α de la molécule dû à l'atome de brome et aux atomes d'hydrogène H (αa) de C_1 et H (αa) de C_5. L'attaque de l'oxygène par R-Mg-X se fera donc par la face β. Il en résulte l'addition de R du même côté. Par conséquent O-Mg-X occupe la position α.

TRAVAUX PERSONNELS

A — RÉACTION DE TIFFENEAU SUR LE BROMO-2α ACÉTOXY-17β OXO-3 (5α) ANDROSTANE [34] (fig. 8, tableaux A et B).

Le bromo-2α acétoxy-17β oxo-3 (5α) androstane (II) [F = 177-178°, $\alpha_D = +35°$] est préparé avec un bon rendement par bromation de l'acétoxy-17β oxo-3 (5α) androstane selon la technique classique de Butenandt et Wolff [18]. Il est identique à celui décrit par Butenandt et Dannenberg [21].

L'action du bromure de méthyl magnésium sur (II) et la fusion magnésienne, suivie de l'acétylation et de la chromatographie sur alumine du produit brut nous a permis d'isoler :

1. Un mélange de composés éthyléniques dans lequel l'élément prédominant isolé par cristallisation dans l'éther-hexane présente un test positif au T.N.M., et fond à 165-166°. Il est différent de l'acétoxy-17β méthyl-3 androstène-2 [(VIII : R = OAc ; (XXIII), tableau B]. Son spectre I.R. ne montre pas de bande caractéristique du groupe méthylène entre 892 et 887cm^{-1} dans le sulfure de carbone, ce qui exclut qu'il s'agisse de (VII) (R = OAc ; fig. 8). Le Rf = 0,66, en chromatographie sur plaque (benzène comme solvant de migration), de ce composé éthylénique est identique à celui de l'acétoxy-17β méthyl-3 androstène-2 (XXIII).

2. Un composé carbonylé [F = 124-126°, α_D = +8°5] qui est l'acétoxy-17β acétyl-2α A-nor (5α) androstane (III).

3. Un mélange de composés polaires, que nous n'avons pas séparés, contenant probablement les diols monoacétylés (XXI) et (XXII) (IX et X : R = OAc, fig. 8). Le mélange est élué en petite

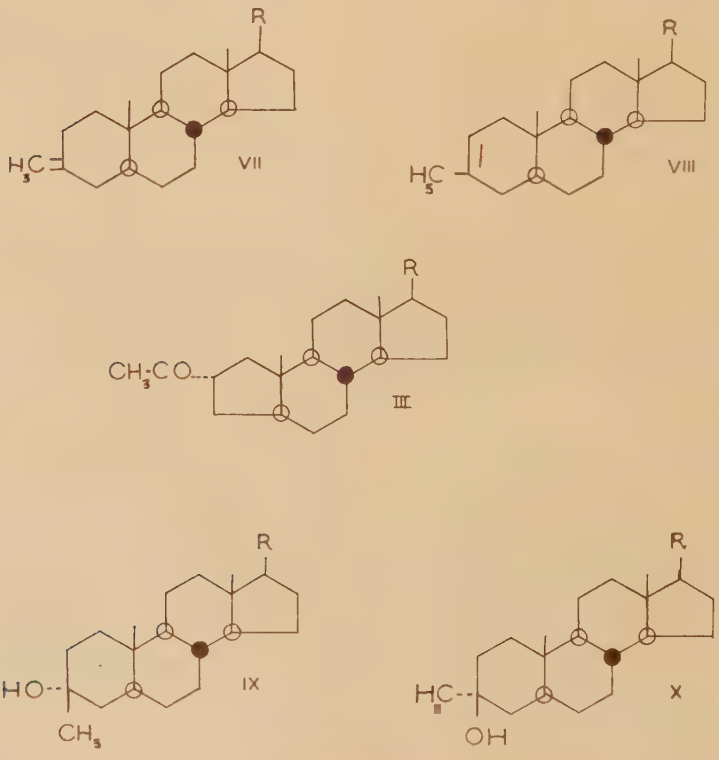


FIG. 8

quantité. Ce résultat n'est pas surprenant quoique différent de celui obtenu en série cholestane : en effet lors de l'acétylation dans l'anhydride acétique à reflux des produits bruts de la réaction de TIFFENEAU, les alcools tertiaires sont partiellement déshydratés et il n'en subsiste plus que des quantités très faibles.

Identification des produits de la réaction

Nous avons essayé d'identifier les composés éthyléniques et les alcools, par analogie avec ceux obtenus en série cholestane. Rappelons que la réaction effectuée sur le bromo-2α oxo-3 (5α) cholestane conduit essentiellement à deux carbures du type (VII) et (VIII), à une cétone de régression du type (III) et à deux diols isomères (IX) et (X).

Nous avons d'autre part établi par diverses voies la structure de l'acétoxy-17β acétyl-2α (5α) androstane (III).

1. *Le mélange des alcools* (XXI) et (XXII) (tableau B) est préparé par action du bromure de méthyl magnésium sur l'hydroxy-17β oxo-3 (5α) androstane (XX) selon la technique décrite par FARMER et KON [48]. La chromatographie sur plaque sépare deux composés de R_F = 0,45 et 0,36 (système de migration : benzène-5 éther-5).

La chromatographie sur alumine permet d'isoler le dihydroxy-3α -17β méthyl-3β (5α) androstane (XXI) (Rdt = 65 %) [F = 169-170°, α_D = +10°]. Il correspond au composé de R_F = 0,45. Il est élué par le mélange benzène-5 éther-5. Le mélange benzène-8 éther-2 élue le dihydroxy-3β -17β méthyl-3α (5α) androstanè (XXII) (Rdt = 35 %) [F = 194-195°]. Il correspond au composé de R_F = 0,36 (chromatogramme : fig. 11).

La configuration de l'hydroxyle en 3 de ces alcools isomères découle de leur ordre d'élution en chromatographie sur alumine et de leur R_F en chromatographie sur plaque, conformément aux données de la littérature [51].

2. *La déshydratation de chacun des alcools* (XXI) et (XXII) conduit à *un seul composé éthylénique* : l'acétoxy-17β méthyl-3 (5α) androstène-2 (XXIII) [F = 97-98°, α_D = +48°].

Il présente un test positif au tétranitrométhane. Son spectre d'absorption infra-rouge et son spectre de résonance magnétique nucléaire sont en accord avec la structure proposée (XXIII) en ce qui concerne le noyau A. La position de la liaison éthylénique est établie par la suite des réactions exposées dans le tableau B. Elles conduisent à l'acétyl A-nor cétone (XXVI) différente de celle obtenue dans la réaction de TIFFENEAU sur le bromo-2α acétoxy-17β

oxo-3 (5α) androstane, et qui aurait été identique à cette dernière si la double liaison dans (XXIII) avait été située entre les carbones 3 et 4. L'identité de (XXVI) avec l'épimère de (III) c'est-à-dire l'acétoxy-17β acétyl-2β A-nor (5α) androstane est exclue par l'observation du dichrogramme et du spectre de R.N.M. de (XXVI).

Les signaux de R.N.M. des protons méthyliques des $CH_3(^{18})$, $CH_3(^{19})$, $CH_3(^{3})$ et du CH_3 du groupe acétoxy dans (XXIII) se situent respectivement à 9,30, 9,25, 8,42 et 8,04 p.p.m.

L'acétoxy-17β méthyl-3 (5α) androstène-2 (XXIII) n'a pas pu être identifié au composé éthylénique isolé des produits de la réaction de TIFFENEAU.

3. *En ce qui concerne la cétone* (III) deux possibilités étaient à envisager à priori : il s'agissait soit de la cétone transposée avec régression de cycle de type (a), fig. 6, soit de la cétone de migration (b), fig. 6. Nous avons apporté la preuve qu'il s'agit d'une acétyl A-nor cétone et que le groupe acétyl est fixé en position 2α de la manière suivante :

a) LE SPECTRE DE R.N.M. (n° 1, fig. 13) met en évidence les protons du groupe acétyl à 7,85 p.p.m. qui sont différenciés sans ambiguïté de ceux du groupe acétoxy à 7,94 p.p.m. (JACKMAN [75]).

Le spectre I.R. présente une bande carbonyle à 1710 cm^{-1} (n° 1, fig. 12) qui ne permet pas de savoir si ce carbonyle appartient à un groupe acétyl fixé sur le cycle à cinq carbones ou s'il appartient à un cycle A à six éléments. Par contre la bande à 1357 cm^{-1} est caractéristique du méthyl appartenant au groupe —CO—CH_3 [27].

b) LA CONFIGURATION du groupement acétyl est déterminée par voie chimique, bien que l'analyse des enregistrements de R.N.M. et les dichrogrammes des quatre acétyls A-nor stéroïdes que nous avons préparés nous permettent d'attribuer la configuration 2α à ce groupement (cf. pages 26 et 32).

— Première méthode (voie a - tableau A) :

L'oxydation chromique de l'oxo-3 acétoxy-17β (5α) androstane (I) conduit à l'acétoxy-17β seco-2-3 (5α) androstanedioïque-2-3 (XI) [F = 214-217°]. Par pyrolyse de ce diacide on obtient l'acétoxy-17β oxo-2 A-nor (5α) androstane (XII), F = 112-114°. La réduction de cette A-nor cétone par la méthode de MEERWEIN donne deux alcools isomères : le dihydroxy-2α-17β A-nor (5α) androstane (XV) [F = 167-168°, $(\alpha)_D = +8°$] et le dihydroxy-2β-17β A-nor (5α) androstane (XIII) [F = 204-206°, $(\alpha)_D = +5°$] ; ces deux alcools facilement séparables par chromatographie sur alumine sont obtenus en quantité approximativement égales. L'acétylation du dihydroxy-2α-17β A-nor (5α) androstane (XV) donne le diacétoxy-2α-17β

A-nor (5α) androstane (XVI) [F = 131-132°, $(\alpha)_D$ = —2°]. Ce produit est identique à l'ester (XVI) obtenu par oxydation perbenzoïque de (III) ce qui justifie à la fois la structure acétyl A-nor et la configuration 2α du groupe acétyl si l'on convient, comme l'ont démontré plusieurs auteurs [142] [105] [61] que ce type de peroxydation conserve la configuration.

La réduction de (XII) par l'hydrure d'aluminium et de lithium conduit au dihydroxy-2β-17β Anor (5α) androstane (XIII) avec un rendement de 80 % [acétate (XIV) : F = 152-154°, $(\alpha)_D$ = +4°].

— Deuxième méthode (voie b - tableau A) :

La saponification du diester (XVI) issu de la A-nor cétone (III) par oxydation perbenzoïque, donne le diol (XV). [F = 167-168°] dont l'oxydation chromique conduit au dioxo-2-17 A-nor (5α) androstane (XVIII) [F = 164-166°, $(\alpha)_D$ = +253°] également obtenu à partir de (XII), par saponification qui donne l'alcool (XVII) [F = 195-197°] puis oxydation.

Par conséquent le composé (III) a la structure de l'acétoxy-17β acétyl-2-α A-nor (5α) androstane.

Conclusion

Nous n'avons pas mis en évidence dans les produits de la réaction la « cétone de migration » (type b, fig. 6) qui serait dans ce cas le méthyl-2β oxo-3 (5α) androstane. Le mécanisme de la déshalogénation magnésienne dans le cas du bromo-2α acétoxy-17β oxo-3 (5α) androstane peut donc être directement calqué sur celui donné par Winternitz et Crastes de Paulet en série cholestane, fig. 9

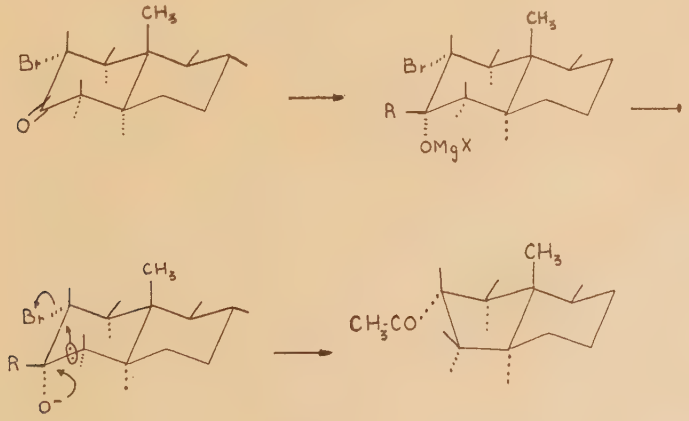


Fig. 9

B - RÉACTION DE TIFFENEAU SUR LE BROMO-4β ACÉTOXY-17β OXO-3 (5β) ANDROSTANE (V) (fig. 10, tableaux A et B).

Le bromo-4β acétoxy-17β oxo-3 (5β) androstane [F = 174-175°, α_D = +45°] est obtenu par action du brome acétique sur la cétone correspondante selon la technique de Butenandt et Wolff [18] reprise par Fieser et Dominguez [55].

Après l'action du bromure de méthyl magnésium suivi de fusion magnésienne dans les mêmes conditions que précédemment, on isole par chromatographie sur alumine Merck d'activité 3 :

1. Un mélange de composés éthyléniques, huileux, non identifiés en raison de leur faible quantité. Ils ne sont pas séparés par chromatographie sur plaque ; après acétylation leur R_F est identique à celui des composés éthyléniques (XXIII) et (XXX), (benzène comme solvant de migration).

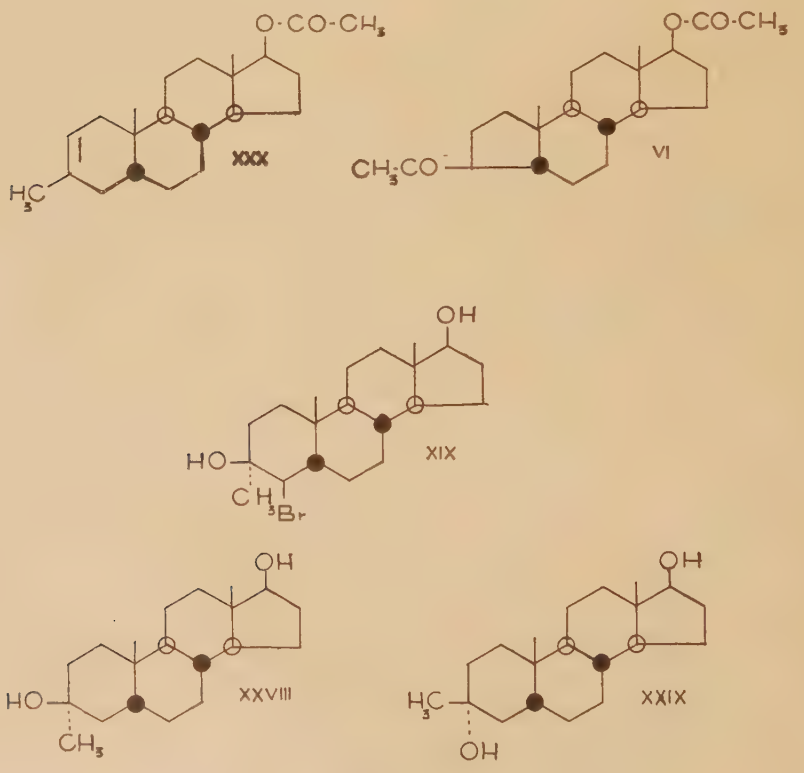


Fig. 10

2. Un composé cétonique dont l'acétylation conduit à l'acétyl-3β acétoxy-17β A-nor (5β) androstane (VI) [F = 129-130°, α_D = +55°].

3. Un composé bromé auquel nous avons attribué la structure du dihydroxy-3β -17β bromo-4β méthyl-3α (5β) androstane (XIX).

4. Un mélange d'alcools, constitué probablement par le dihydroxy-3β -17β méthyl-3α (5β) (XXVIII) androstane et le dihydroxy-3α -17β méthyl-3β (5β) androstane (XXIX). Seul l'isomère hydroxylé en 3α (le plus retenu sur alumine) a été isolé.

Identification des produits de la réaction

1. *Le mélange des alcools* (XXVIII) et (XXIX) est obtenu par réaction de GRIGNARD, avec le bromure de méthyl magnésium, sur l'hydroxy-17β oxo-3 (5β) androstane (IV).

La chromatographie sur plaque dans le système benzène-35 éther-65 permet de mettre en évidence deux produits de R_F 0,52 et 0,28.

En chromatographie sur colonne d'alumine le mélange benzène-5 éther-5 élue le produit de R_F = 0,52 qui est le dihydroxy-3β -17β méthyl-3α (5β) androstane (XXVIII) [F = 159-160°, α_D = +13°] ; l'éther pur élue le produit de R_F = 0,28 qui est le dihydroxy-3α -17β méthyl-3β (5β) androstane (XXIX) [F = 209-210°, α_D = +16°]. La nature de ces alcools découle de l'analyse des spectres I.R., et la configuration de l'hydroxyle en 3 de leur ordre d'élution et de leur R_F en chromatographie. En effet la littérature indique [51] et nous avons vérifié sur des alcools de structure connue que dans la série

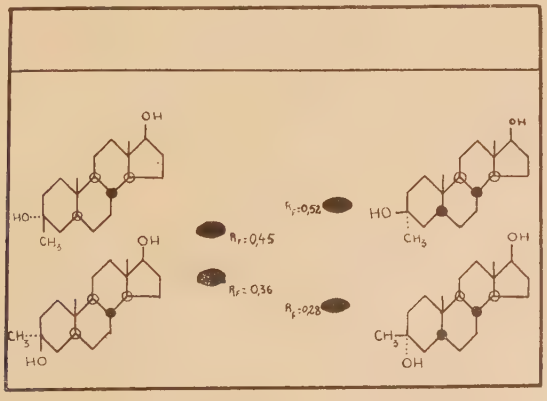


FIG. 11
Couche mince de Kieselgel G.
Solvant de migration benzène-35 éther-65.
Révélation par une solution saturée de $SbCl_3$ dans le chloroforme suivi de chauffage 10 mn à 80°.
Quantité de produit déposée : de 10 à 40 γ.

cis (5β) les alcools les plus retenus en chromatographie sur alumine sont les alcools équatoriaux les moins retenus sont les alcools axiaux. [Les termes axiaux et équatoriaux étant rapportés au cycle A en ce qui concerne les composés (XXVIII) et (XXIX)].

La proportion des alcools (XXVIII) et (XXIX) formés dans la réaction de GRIGNARD est respectivement de 55 % pour l'alcool axial et de 45 % pour l'alcool équatorial.

L'interprétation de ces résultats au moyen des hypothèses de CRAM [29] et FELKIN [49] indique une légère stéréosélectivité en faveur de l'alcool 3β axial. Ceci est en accord avec l'observation des modèles moléculaires.

Seul le dihydroxy-3α-17β méthyl-3β (5β) androstane (XXIX) a été identifié à l'un des alcools issus de la réaction de TIFFENEAU.

2. *La déshydratation des deux alcools* (XXVIII) et (XXIX) conduit à *un seul composé éthylénique* (XXX) pour lequel nous proposons la formule de l'acétoxy-17β méthyl-3 (5β) androstène-2 [F = 91-92°, $\alpha_D = +24°$].

La liaison éthylénique ne se situe pas entre les carbones 3 et 4 comme le laissaient prévoir les données classiques de la littérature. Ceci a été établi par la suite des réactions indiquées dans le tableau (B) de (XXX) à (XXXIII), qui sont décrites dans les paragraphes suivants.

L'acétoxy-17β méthyl-3 (5β) androstène-2 présente un test positif au tétranitrométhane. Son spectre I.R. est en accord avec la présence d'une liaison éthylénique dans la molécule. Son spectre de R.N.M. montre les signaux des protons méthyliques de CH_3 (18) — CH_3 (19) — CH_3 (3) et du CH_3 du groupe acétoxy, qui se situent respectivement à 9,25 - 9,04 - 8,36 et 8,04 p.p.m.

La seule analogie que présente le composé (XXX) avec les composés éthyléniques de la réaction de TIFFENEAU concerne leur R_F de 0,45, en chromatographie sur couche mince (solvant de migration : benzène-7 hexane-3).

3. *En ce qui concerne la cétone* (VI) sa structure acétyl A-nor et la configuration du groupe acétyl ont été établies par l'analyse des spectres I.R. et R.N.M. ainsi que par l'étude des courbes d'absorption dichroïque.

a) SPECTRE D'ABSORPTION INFRA-ROUGE. — Comme nous l'avons indiqué dans le cas du composé (III) l'absorption du carbonyle à 1710 cm^{-1} ne permet pas de déterminer sa nature exacte. Par contre la bande à 1357 cm^{-1} est caractéristique du groupe CH_3CO [27]. Elle se retrouve dans les spectres I.R. des trois acétyls A-nor stéroïdes que nous avons préparés et qui sont reproduits ci-dessous

Notons enfin que le spectre de (VI), nº 4, est rigoureusement identique à celui de (XXXIII), nº 3, entre 800 et 1800 cm^{-1}.

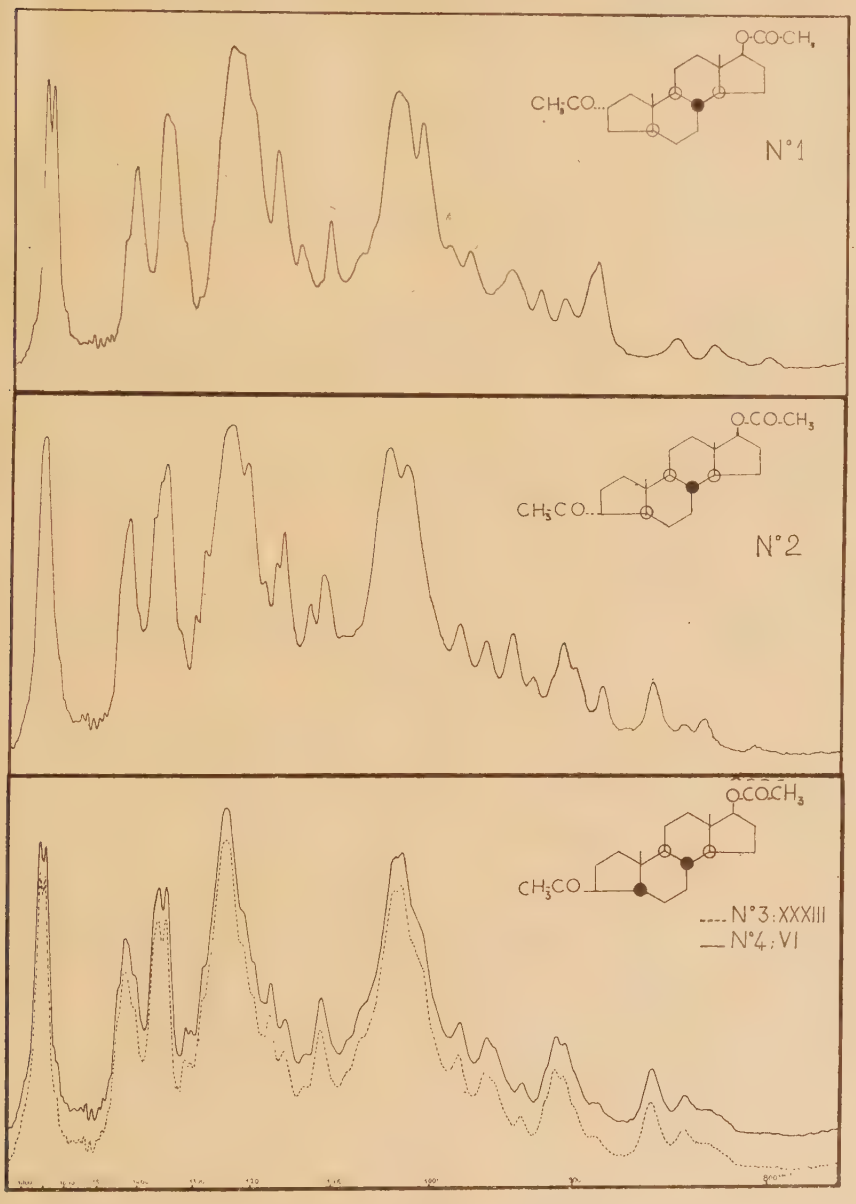


FIG. 12

Spectres d'absorption infra-rouge en pastille de KBr ; concentration $1,2.10^{-3}$ M/100g. Enregistrements effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 13 muni d'un prisme en ClNA.

b) Résonance nucléaire magnétique. — Le signal à 7,84 p.p.m. dans les spectres nos 3 et 4 (fig. 13) est *caractéristique des protons du groupe acétyl fixé sur un reste alkylé* [75]. Ce signal est présent

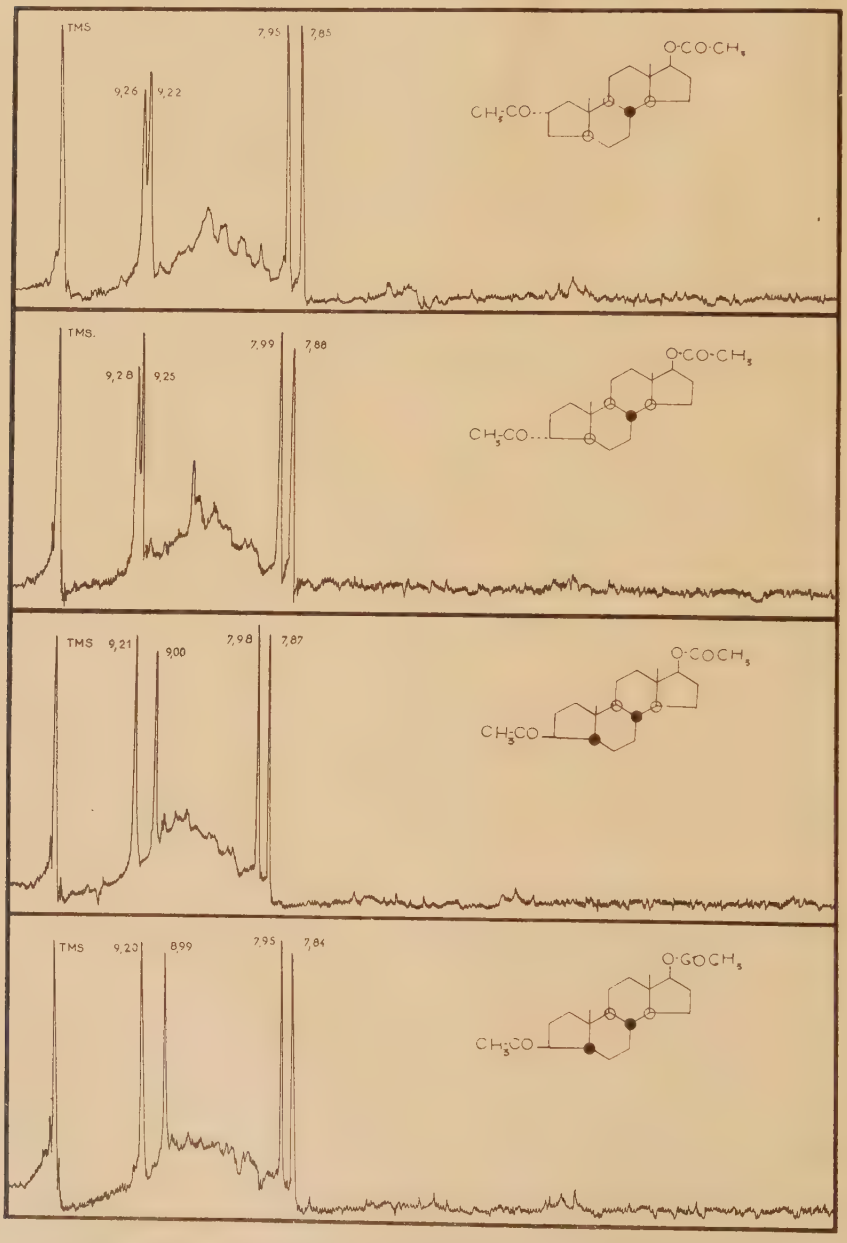


Fig. 13. — De haut en bas, enregistrements nº 1, nº 2, nº 3 (issu de la cyclisation des produits d'ouverture du noyau A dans la série 5 β) et nº 4 (issu de la réaction de Tiffeneau dans la série 5 β).

dans les spectres de tous les acétyls A-nor que nous avons préparés (nº 1 à 4, fig. 13). Il se différencie du signal dû aux protons du système acétoxy fixé en 17, qui se situe ici à 7,95 p.p.m. (JACKMAN [75]).

L'étude comparative des enregistrements de R.N.M. des quatre acétyls A-nor stéroïdes obtenus [les deux acétyls A-nor (XXXIII) et (VI) sont identiques] permet les constatations suivantes : les dérivés à structure 5α (III) et (XXVI) montrent pour les CH_3 (^{18}) et CH_3 (^{19}) deux signaux, qui se situent respectivement à 9,27 et 9,23 p.p.m. (en moyenne), quelle que soit la position du groupe acétyl (2α ou 3α).

Pour le composé (VI) [dont le spectre de R.N.M. est absolument identique à celui de (XXXIII)] les signaux relatifs aux méthyls angulaires, se situent à des champs différents, notamment pour le CH_3 (^{19}) : le « glissement chimique » du CH_3 (^{18}) est de 0,07 p.p.m. et celui du CH_3 (^{19}) de 0,24 p.p.m.

Nous proposons une interprétation de ces résultats expérimentaux en ce qui concerne le CH_3 (^{19}) qui est basée sur l'environnement équivalent de ce méthyl au sein de chaque groupe et qui confirment

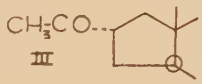
Groupe I		$CH_3(^{18})$	$CH_3(^{19})$
A - B *trans*	 III	9,26 p.p.m.	9,21 p.p.m.
Subst. acétyl		**Δ = 0,02**	**Δ = 0,04**
quasi-équatorial	XXVI	9,28 p.p.m.	9,25 p.p.m.
Groupe II		**ΔC^{18} = 0,07**	**ΔC^{19} = 0,24**
A - B *cis*		9,19 p.p.m.	8,98 p.p.m.
Subst. acétyl		**Δ = 0,01**	**Δ = 0,01**
quasi-équatorial	VI et XXXI	9,20 p.p.m.	8,99 p.p.m.

FIG. 14

les conformations (*) attribuées à chacun de ces composés pour le substituant acétyl.

La position du CH_3(19) par rapport au groupe acétyl fixé sur le cycle A est sensiblement la même dans (III) *et dans* (XXVI) pour les raisons suivantes :

1. Le carbone 2 et le carbone 3 sont équidistants du carbone 10, et à des distances très voisines du CH_3(19).

2. Les substituants en 2α et 3α ont des conformations analogues : celui en 3α est quasi-équatorial ; celui en 2α est quasi-équatorial - quasi-axial. Par conséquent l'environnement du méthyl en 19 est approximativement le même pour les deux composés du groupe I, cela est en accord avec la position du signal du CH_3(19) qui est la même dans (III) et (XXVI).

Par contre, l'acétyl-3β acétoxy-17β A-nor (5β) androstane, a une jonction cis des cycles A et B et le substituant 3β est quasi-équatorial. L'environnement du CH_3 (19), dans ce cas, est absolument différent de l'environnement du même groupe méthyl dans le cas des composés (III) et (XXVI), ce dont rend compte le déplacement de 0,24 p.p.m. du signal de ce méthyl (fig. 14).

Par conséquent les structures proposées pour ces trois acétyls A-nor stéroïdes, sont en accord avec l'interprétation des résultats expérimentaux.

c) Dichroïsme circulaire : L'identité des courbes (c) et (d) fig. 17, représentatives de l'absorption dichroïque des composés (VI) et (XXXIII) montre encore l'identité de leur structure. Le signe de ces courbes comparé à celui des courbes (a) (b) et (e) et en faveur de la configuration proposée pour le groupe acétyl [cf. discussion, p. 32].

Conclusion

Le seul composé carbonylé isolé des produits de la réaction est donc l'acétyl-3β acétoxy-17β A-nor (5β) androstane (VI). Nous n'avons pas isolé le produit de transposition qui serait ici le méthyl-4α oxo-3 (5β) androstane. Par conséquent le mécanisme réactionnel proposé par Winternitz et Crastes de Paulet [162] pour la réaction de Tiffeneau sur le Bromo-2α oxo-3 (5α) cholestane, et vérifié au paragraphe précédent dans le cas du Bromo-2α oxo-3 (5α) androstane (II), est encore valable dans le cas de la déshalogénation magné-

(*) Remarque : dans la discussion suivante on attribue le « glissement chimique » du CH_3(19) à la position qu'il occupe par rapport au groupe acétyl donc à l'environnement de ce CH_3(19). Or il est possible d'envisager que le « glissement chimique » du CH_3(19) soit imputable uniquement à la nature de la jonction des cycles A et B : bien que cette hypothèse soit peu vraisemblable, si elle se vérifiait, le « glissement chimique » de 0,24 p.p.m. observé rendrait seulement compte de la nature de la jonction des cycles A et B.

sienne du Bromo-4β oxo-3 (5β) androstane (V). Il est indiqué dans la figure ci-dessous. La formation de la cétone de régression par ce processus implique que la conformation du groupe acétyl, soit du type 3β, en accord avec les données expérimentales précédentes.

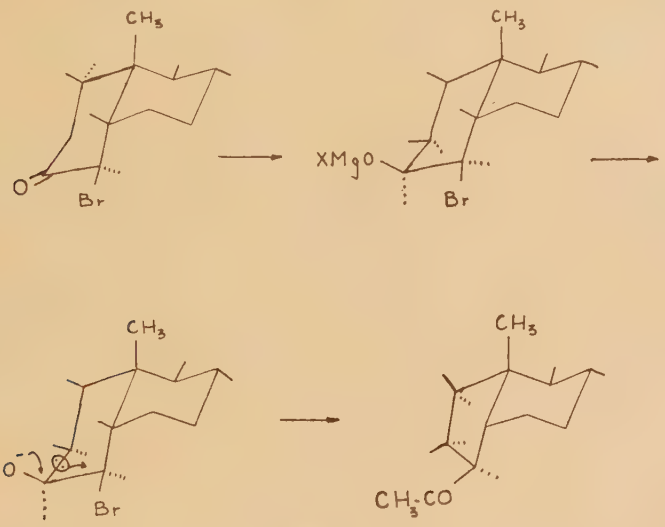


FIG. 15

II — CROTONISATION DU PRODUIT D'OUVERTURE DU NOYAU A

(tableau B)

PRINCIPE

L'ozonisation d'une liaison éthylénique située sur le noyau A suivi de la solvolyse réductrice de cet ozonide et de la crotonisation du produit carbonylé ainsi obtenu, permettent un accès facile et rapide aux A-nor stéroïdes.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

L'étape originale de ce procédé consiste en la condensation d'un carbonyle avec un méthylène en α d'un autre carbonyle. Cette méthode de cyclisation présente un intérêt général comme le montre son usage fréquent en série stéroïde [100].

Parmi les exemples les plus remarquables nous citerons :

La formation du cycle A (fig. 16) par STORK [136], JOHNSON [80] et par SARETT [116] ainsi que par FUJIMOTO [58] et HARTMAN [68]

dans la dernière étape de la préparation de stéroïdes marqués sur le carbone quatre.

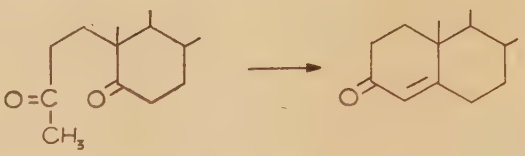


FIG. 16

La formation du cycle D a aussi bénéficié de cette méthode dans trois synthèses importantes : celle de l'iso-équilénine par ROBINSON [125] [125 bis] de l'aldostérone par WETSTEIN [155] et d'une bisdéhydro 20-nor-progestérone par WOODWARD [165]. Elle joue un rôle important dans la synthèse partielle de 18-19 bisnor-stéroïdes [77] [137].

La crotonisation peut être effectuée dans des conditions *très variées* soit en milieu acide [145], [134], [17], [104], [165] soit en milieu basique homogène [58] [68] [158] ou hétérogène [157] [130].

TRAVAUX PERSONNELS : tableau B.

Dans le cas actuel, la cyclisation en milieu basique a été un échec, dû probablement à l'instabilité de l'aldéhyde dans ces conditions. Le même insuccès en milieu basique s'est retrouvé lors des essais de cyclisation des produits issus de la dégradation des « pseudo-stéroïdes » (cf. page 76).

Les deux méthodes qui donnent le meilleur rendement utilisent soit le système toluène-acide para-toluènesulfonique [17] soit le système acide acétique-acide chlorhydrique [145] [134].

A — CROTONISATION DU PRODUIT D'OUVERTURE DU NOYAU A D'UN Δ^2 STÉROÏDE :

I) Préparation de l'acétyl-3α acétoxy-17β A-nor (5α) androstane (XXVI).

Nous avons établi que l'action du bromure de méthyl magnésium sur l'hydroxy-17β oxo-3 (5α) (XX) androstane conduit à deux alcools isomères dont la déshydratation fournit un seul composé éthylénique (XXIII) (cf. page 19). L'ozonolyse dans le mélange méthanol-chlorure de méthylène à —20° de l'acétoxy-17β méthyl-3 (5α) androstène-2 (XXIII), suivie de la décomposition de l'ozonide par le zinc acétique fournit un composé assez instable (XXIV) qu'il n'y a pas avantage à isoler. Il présente dans l'infra-rouge plusieurs bandes cétoniques entre 1710 et 1750 cm^{-1} non résolues par le Perkin Elmer Infracord.

La cyclisation de cette polycétone par le système toluène-acide para-toluènesulfonique suivie de la chromatographie du produit brut de la réaction conduit à l'acétoxy-17β acétyl-3 A-nor (5α) androstène-2 (XXV) [F = 156-158°, $\alpha_D = +23°$] élué par le benzène. L'absorption infra-rouge du groupement cétone α-éthylénique dans le chloroforme se situe à 1680 et 1605 cm^{-1}, le carbonyle de l'acétate absorbe à 1745 cm^{-1}. L'absorption dichroïque est négative (f), fig. 17.

L'hydrogénation catalytique de (XXV) dans le mélange acétate d'éthyle-éther conduit à l'acétyl-3α acétoxy-17β A-nor (5α) androstane (XXVI) [F = 144-145°, $\alpha_D = -9°$] isolé par filtration sur alumine suivie de recristallisation dans le méthanol.

II) **Détermination de la structure de l'acétyl-3 α acétoxy-17 β A-nor (5α) androstane.**

— *La présence du groupement acétyl* est mise en évidence par l'absorption infra-rouge à 1357 cm^{-1} [27] (spectre n° 2, fig. 12) comme cela a déjà été indiqué pour les autres méthyl cétones A-nor. La R.N.M. confirme la présence de ce groupe CH_3—CO par le signal à 7,88 p.p.m. [75] [spectre n° 2, fig. 13].

— La configuration 3α du groupe acétyl est déterminée par l'identité du dichrogramme de l'acétyl-3α A-nor (5α) cholestane qui nous a été fourni par le Professeur Ourisson [courbe (e), fig. 17] (décrite dans la littérature par le même auteur [17]) et du dichrogramme de l'acétyl A-nor stéroïde de la série trans (XXVI). Les courbes spécifiques et normalisées (*) sont superposées.

III) **Préparation de l'acétyl-3β acétoxy-17β A-nor (5β) androstane (XXXIII).**

Nous avons établi que l'action du bromure de méthyl magnésium sur l'oxo-3 hydroxy-17β (5β) androstane (XXVII) conduit aux alcools isomères (XXVIII) et (XXIX) (cf. page 23). La déshydratation de chacun de ces alcools fournit un seul composé éthylénique, auquel, comme cela a déjà été signalé, les données classiques de la littérature permettent d'attribuer, *à priori*, la structure de l'acétoxy-17β méthyl-3 (5β) androstène-3. La suite des réactions effectuées sur ce composé montre que cette formule n'est pas satisfaisante.

L'ozonolyse dans le mélange méthanol chlorure de méthylène à —20° de ce carbure fournit un composé instable (XXXI), qui n'a pas été isolé à l'état pur, et dont le spectre infra-rouge présente comme dans le cas du produit (XXIV) une bande large non résolue par le spectrophotomètre utilisé (Infra-Cord) dans la région de 1730 à 1740 cm^{-1}.

(*) La courbe normalisée est obtenue, point par point, en divisant chaque ordonnée par l'ordonnée au maximum principal.

La cyclisation de ce composé dans le système toluène-acide paratoluènesulfonique suivie de la chromatographie du produit brut de la réaction conduit à une cétone α-β-éthylénique (XXXII) [F = 145°-6°] éluée par le benzène-9 pentane-1. Le spectre I.R. montre une bande à 1745 cm^{-1} correspondant au carbonyle du groupe acétyl et deux bandes à 1680 et 1620 cm^{-1} caractéristique d'un carbonyle α-β insaturé. L'absorption dichroïque positive (g), fig. 17, est « en miroir » par rapport à celle de l'isomère (5α), courbe (f).

L'hydrogénation catalytique de cette cétone dans le mélange acétate d'éthyle-éther conduit à l'acétyl A-nor stéroïde (XXXIII) identique au composé (VI) obtenu par déshalogénation magnésienne du bromo-4β acétoxy-17β oxo-3 (5β) androstane :

— Les spectres I.R. sont superposables entre 800 et 1800 cm^{-1} (spectres n° 3 et n° 4, fig. 12).

— Les enregistrements de R.N.M. sont identiques fig. 13.

— Les courbes d'absorption dichroïque ont des caractéristiques analogues [courbes (c) et (d), fig. 17].

— Enfin le pouvoir rotatoire et le point de fusion sont identiques.

Ce résultat inattendu, nous a conduit à reconsidérer la structure proposée à priori pour le carbure (XXX) : la double liaison doit être située entre les carbones 2 et 3, ce qui permet d'interpréter les résultats par la suite des réactions proposées dans le tableau B de (XXX) à (XXXIII). Il est possible que la structure du composé éthylénique (XXX) relève de l'isomérisation du Δ^3 (5β) en Δ^2 (5β), une telle éventualité bien que surprenante, n'est pas à exclure [46 bis] ; c'est la seule qui permette d'expliquer l'identité des composés (VI) et (XXXIII).

B — ÉTUDE COMPARÉE DES COURBES DE DICHROÏSME CIRCULAIRE DES TROIS ACÉTYLS A-NOR STÉROÏDES OBTENUS.

De nombreux exemples prouvent qu'en règle générale la mesure du dichroïsme circulaire fournit des résultats précis sur la configuration spatiale au voisinage de chaque chromophore.

A deux antipodes optiques correspondent deux courbes d'absorption dichroïque spéculaires. — L'expérience montre que ces courbes restent quasi spéculaires si les structures sont antipodales *seulement* au voisinage du chromophore, et qu'elles sont peu sensibles aux variations non chromophoriques loin de celui-ci ; exemple : les composés (a) et (a'), fig. 61. L'inversion d'un seul centre d'assymétrie modifie profondément leur allure et inverse très souvent leur signe ; c'est le cas pour les oxo-3, 7 ou 16 stéroïdes quand on passe de la série cis à la série trans.

En résumé il est possible, comme l'ont montré VELLUZ et ses collaborateurs, d'établir des corrélations entre les caractéristiques des courbes de dichroïsme et la configuration au voisinage du chromophore [147] [148].

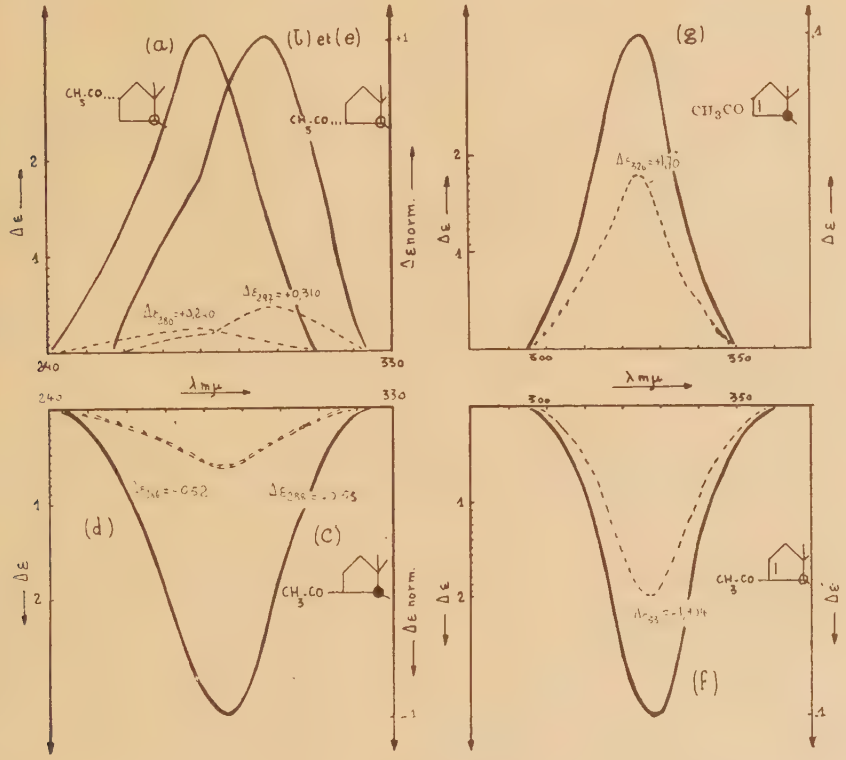


FIG. 17

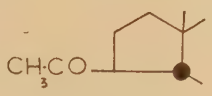
a : acétyl-2α (5α)
b et e : acétyl-3α (5α)
c et d : acétyl-3β (5β)
f : acétyl-3 Δ² (5α)
g : acétyl-3 Δ² (5β)

La mesure du dichroïsme circulaire pour les trois acétyls-cétones (III), (XXVI) et (XXXIII) [cette dernière est identique à (VI)] est indiquée sur la figure 17. Ce sont respectivement les courbes (a) (b) et (c). Les courbes (d) et (c) sont superposées ainsi que les courbes (b) et (e). Ceci confirme l'identité des composés (VI) et (XXXIII) et rend compte de l'analogie existant entre le composé (XXVI) et l'acétyl-3α A-nor (5α) cholestane : courbe (e).

Les courbes (b) et (c) correspondant respectivement à (XXVI) et à (VI) sont de signe opposé : ce résultat est en accord avec les struc-

tures attribuées à ces deux composés, qui sont antipodales en ce qui concerne les deux carbones 3 et 5 voisins du chromophore, fig. 18.

(XXVI) : (b)



(VI) : (c)

FIG. 18

Le signe du dichroïsme de (III), courbe (a), et opposé à celui des courbes (c) et (d).

Ces résultats suggèrent que dans la détermination du signe du dichroïsme l'influence de la jonction des cycles A et B paraît prédominante.

Cette hypothèse se trouve renforcée par l'aspect « en miroir » des deux courbes (f) et (g), correspondantes aux deux cétones α-β-éthyléniques qui ne diffèrent que par l'isomérie en C_5.

III — RÉARRANGEMENT INTRAMOLÉCULAIRE DE CYCLO-3-5 STÉROÏDES (tableau D)

GÉNÉRALITÉS

Les 3-5 cyclostéroïdes (i-stéroïdes) ont été mis en évidence par WINDAUS et DALMER en 1919. Leur configuration exacte n'a été déterminée que plus tard par STOLL en 1932 [135].

Les 3-5 cyclostéroïdes prennent naissance lors de la solvolyse des tosyloxy-3β Δ^5-stéroïdes [54], (fig. 19). Cette réaction est générale et s'étend à des molécules plus simples, telle que le p-toluènesulfonate de méthyl-10 Δ^8-octalol-2β [84].

FIG. 19

La formation de 3-5 cyclo stéroïdes n'a lieu que si le groupe tosyloxy se trouve en position β (DODSON et RIEGEL ont en effet montré que les dérivés 3α hydroxylés conduisent aux Δ^2 stéroïdes [44]).

La solvolyse du tosylate de cholestérol conduit à « l'i-cholestérol », selon WINSTEIN [161] et WALLIS [67], par une réaction mo-

nomoléculaire mettant en jeu un ion hybride stabilisé par la distribution des charges entre les carbones 3 et 6 (fig. 20).

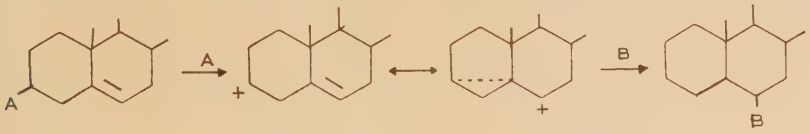


FIG. 20

La conformation de cet i-stérol selon WINSTEIN, répond à la structure (a), fig. 20 bis. L'isomère (b) a été obtenu par DAUBEN et ROSS [37] par réduction photochimique du cholestadiène-3-5.

(a) (b)

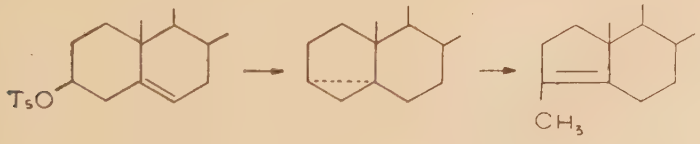
FIG. 20 bis

La nature du substituant oxygéné en position 6 dépend de la nature de la solvolyse :

— WALLIS, FERNHOLZ et GEPHART [150] ont montré que l'acétate de potassium en solution dans l'anhydride acétique conduit au composé β acétylé.

— La solvolyse en présence de méthanol conduit au dérivé méthoxylé [135].

— En étudiant la réduction de tosylates de types variés, SCHMIDT et KARRER [131] trouvèrent que le tosylate de cholestérol (a) réduit par l'*hydrure d'aluminium et de lithium* conduit au Δ^5 cholestène (produit normal de la réaction) mais aussi à de faibles quantités d'un cyclo-3-5 stéroïde (b) *sans substituant* en position 6 (fig. 21), composé encore préparé par RIEGEL par réduction de l'oxo-6 cyclo-3-5 cholestane [128].



(a) (b) (c)

FIG. 21

Le réarrangement de cet hydrocarbure dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique conduit à un A-nor stéroïde éthylénique (c), fig. 21 [140], [128].

TRAVAUX PERSONNELS

Préparation de l'hydroxy-17β méthyl-3 A-nor androstène-3 (LXVIII) - tableau D.

Nous avons étendu la réaction de SCHMIDT et KARRER à la série de l'androstane.

La solvolyse du tosyloxy-3β oxo-17 androstène-4 (LXIV) [F = 157-158°] conduit à un mélange dont la chromatographie sur colonne d'alumine sépare mal les constituants : on isole à partir du produit brut de la réaction 15 % d'un composé présentant un test légèrement positif au T.N.M. qui est l'hydroxy-17β cyclo-3-5 androstane (LXVI) ; les 75 % restants sont élués par le système benzène-100 éther éthylique-4, sous forme d'un mélange de (LXVI) et de (LXV) en proportions croissantes.

Dans ces conditions, il est plus avantageux de faire une oxydation perphtalique avant tout essai de séparation ; le mélange constitué par (LXV + LXVI) traité par l'acide monoperphtalique conduit au mélange de (LXVII + LXVI) : en effet nous avons pu vérifier, comme l'indique la littérature, que (LXVI) est inerte vis-à-vis des peracides [54]. La chromatographie permet de séparer avec facilité 50 % environ d'hydroxy-17β cyclo-3-5 androstane (LXVI) [F = 117-118°, α_D = +66°, test au T.N.M. légèrement positif], élué par le système benzène-100 éther éthylique-4 ; l'hydroxy-17β oxydo-5β ξ -6β ξ androstane (LXVII) [F = 144-145°, α_D = —78°] est ensuite élué par le mélange benzène-8 éther-2 ; rendement 50 % ; il est identifié par son spectre I.R. (fortes bandes dans la région de 850 cm^{-1}).

Le spectre de R.N.M. de l'hydroxy-17β cyclo-3-5 androstane permet de localiser les groupes méthyls $CH_3(^{18})$ et $CH_3(^{19})$ à 9,36 et 9,15 p.p.m. caractéristiques des méthyls en $CH_3(^{18})$ et $CH_3(^{19})$. En outre il confirme la structure proposée pour le noyau A. L'analyse de ce spectre met en évidence l'existence d'un cycle à trois carbones dans la molécule. Les signaux dans la région de 9,73 et 10,03 p.p.m. sont par leur glissement chimique caractéristiques du noyau cyclopropanique et d'un système AB_2 correspondant aux protons en 3 et 4 du cycle à trois éléments (fig. 22).

Le spectre infra-rouge du même composé (LXVI) montre la bande à 1054 cm^{-1} de l'hydroxyle 17β et une bande intense à 1040 cm^{-1}: il se peut que celle-ci soit due à la présence du cycle à trois carbones [14], mais elle se retrouve dans des stéroïdes hydroxylés ne possédant pas de noyau cyclopropanique.

L'analogie avec la série de réaction effectuée par SCHMIDT et KARRER sur le tosyloxy-3β oxo-3 cholestène-5 et la nature des produits de la solvolyse de (LXVI) confirme la structure attribuée à ce composé.

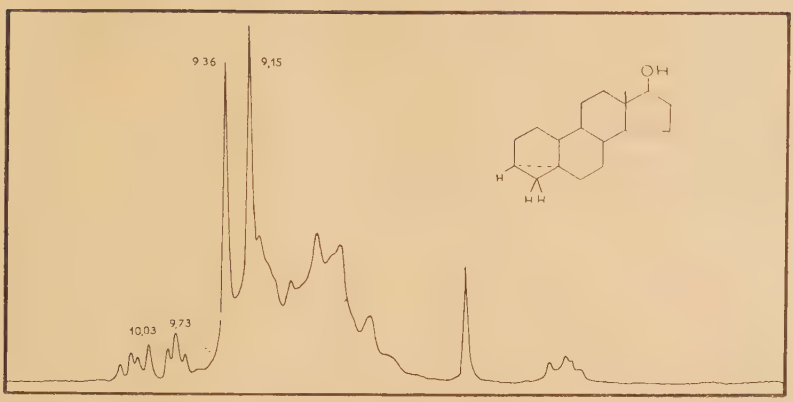


FIG. 22

Le réarrangement de l'hydroxy-17β cyclo-3-5 androstane (LXVI) par l'acétone chlorhydrique conduit quantitativement à l'hydroxy-17β méthyl-3 A-nor androstène-3 (LXVIII) [F = 115-116°, α_D = 59°, test positif au tétranitrométhane] ; il est isolé du milieu réactionnel par cristallisation dans le système acétone-eau. Son spectre I.R. montre une bande à 1052 cm^{-1} (KBr) due à l'hydroxyle 17β.

Les signaux de R.N.M. à 9,24 et 9,10 p.p.m. correspondent aux protons des méthyls $CH_3(^{18})$ et $CH_3(^{19})$ respectivement. L'apparition du signal à 8,46 p.p.m. est caractéristique du groupe méthyl en 3. (Le signal correspondant au méthyl-3 dans les composés (XXIII) et (XXX) se situe respectivement à 8,40 et 8,35 p.p.m.).

L'ozonolyse de l'hydroxy-17β méthyl-3 A-nor androstène-3 dans le chlorure de méthylène-méthanol à —20° suivi de cyclisation de l'huile brute par le système toluène-acide para-toluènesulfonique conduit à la testostérone ce qui établit la structure proposée.

Cette méthode de réarrangement d'i-stérols ne portant pas de substituant sur le carbone 6 permet d'accéder aux A-nor stéroïdes avec un très bon rendement.

IV — RÉARRANGEMENT DES DIMÉTHYLS-4-4 STÉROÏDES

(tableau D)

GÉNÉRALITÉS

BARTON a signalé en 1954 le comportement particulier d'un triterpène, le lanostanol 3β [8], en présence de pentachlorure de phosphore : on obtient le méthyl-14α isopropylidène-3 A-nor cholestane

dont l'ozonisation conduit à l'oxo-3 méthyl-14α (5β) cholestane, fig. 23.

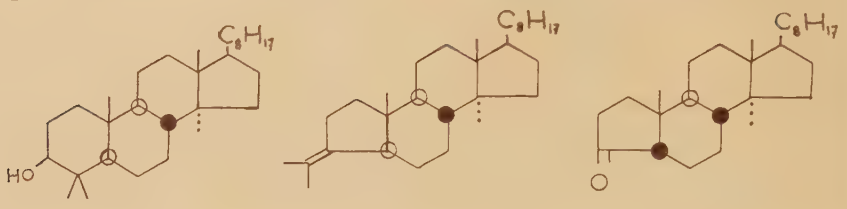


FIG. 23

Cette réaction a été très utilisée pour préparer les A-nor stéroïdes à partir des oxo-3 Δ^4 stéroïdes gem-diméthylés en 4 obtenus par la méthode de WOODWARD [166].

Cette technique a été récemment reprise par RULL et OURISSON [128].

TRAVAUX PERSONNELS

Préparation de l'hydroxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane (XLI).

Nous avons été amené pour préparer avec de bons rendements l'hydroxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane, à modifier la suite des réactions habituellement utilisées.

La nouvelle filiation que nous proposons est indiquée dans le tableau D de (LIV) à (LVIII). Sa particularité consiste à estérifier la fonction alcool en 17β par le chlorure de benzoyle ; le benzoate ainsi obtenu est ensuite transformé en hexahydrobenzoate par hydrogénation catalytique : cet ester résiste mieux aux conditions opératoires que l'acétate, dont la saponification partielle, lors de la réduction du carbonyle en 3, entrave la bonne marche des réactions.

Les composés préparés successivement à partir de la diméthyl-4-4 testorétone sont les suivants : benzoate de diméthyl 4-4 testostérone (LIV) [F=190-191°, $\alpha_D = +33°$] ; benzoyloxy-17β hydroxy-3β diméthyl-4-4 androstène-5 (LV) [F = 189-190°, $\alpha_D = -28°$] ; hexahydrobenzoyloxy-17 β hydroxy-3β diméthyl-4-4 (5α) androstane (LVI), [F = 188-189°, $\alpha_D = 0°$] ; hexahydrobenzoyloxy-17β isopropylidène-3 A-nor (5α) androstane (LVII), (spectre n° 1, fig. 24), [F = 113-114°, $\alpha_D = -6°$] ; hexahydrobenzoyloxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane (spectre n° 2, fig. 24), [F = 116-117°, $\alpha_D = +5°$] ; et enfin l'hydroxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane (spectre n° 3, fig. 24) dont les caractères analytiques sont identiques à ceux donnés pour cette A-nor cétone par OURISSON [128].

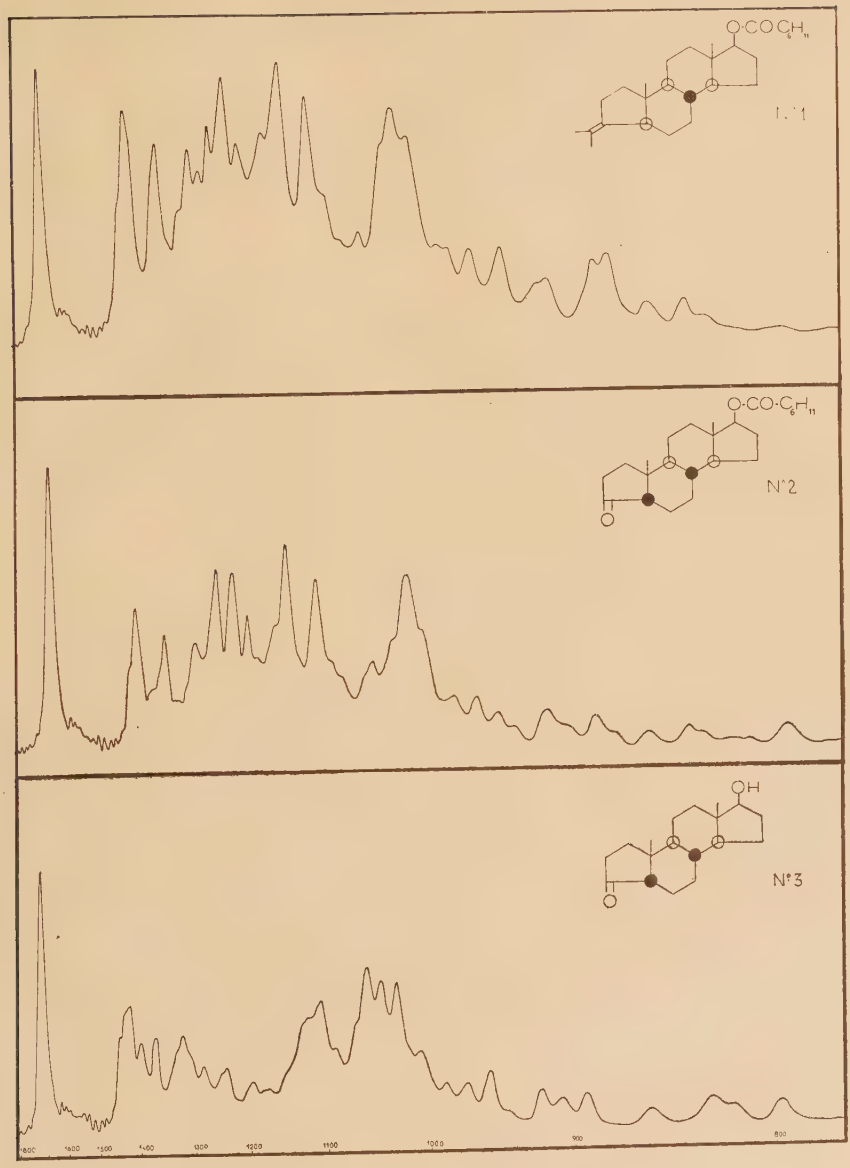


FIG. 24

Spectre d'absorption infra-rouge en pastille de KBr ; concentration $1{,}2.10^{-3}$ M/100 g. Enregistrements effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 13 muni d'un prisme de ClNa.

V — PYROLYSE DES SECOACIDES 3-4 OBTENUS PAR OZONISATION DES Δ^3 STÉROÏDES (tableau C)

GÉNÉRALITÉS

La pyrolyse des diacides de coupure fut une des premières voies d'accès aux A-nor stéroïdes. Le dihydro acide de DIELS conduit à l'oxo-3 A-nor (5β) cholestane [159].

Le diacide de WINDAUS et DALMER [160] à l'oxo-2 A-nor (5α) cholestane.

La principale difficulté à résoudre pour obtenir un A-nor stéroïde oxygéné en 3 par cette voie est la préparation de quantité importante de séco-acides de coupure 3-4 : la voie utilisée par DIELS et ABDERHALDEN à partir du cholestérol pour préparer le séco-3-4 cholestane dioïque est d'un mauvais rendement [52] ; les séco-acides de coupure 3-4 sont en général préparés par oxydation chromique de 5β stéroïdes oxygénés en 3 ; or ces derniers sont eux-mêmes peu accessibles : l'hydrogénation des oxo-3 Δ^4 ou Δ^5 stéroïdes conduit toujours à des mélanges difficilement séparables où prédomine le composé trans [33 bis].

Nous proposons une voie nouvelle de préparation de A-nor oxo-3 stéroïdes utilisant la suite de réaction ci-dessous, fig. 25, qui met en jeu une classe peu connue de stéroïdes : les Δ^3 stéroïdes. Parmi toutes les méthodes utilisées, c'est celle qui nous a fourni l'acétoxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane (XLII) avec le meilleur rendement.

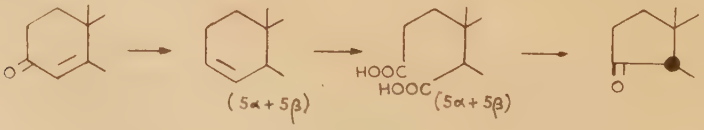


FIG. 25

ÉTUDE DES Δ^3 STÉROÏDES

INTRODUCTION

La présence d'une double liaison éthylénique en position 3-4 sur le cycle A du noyau stéroïde confère à ce cycle une réactivité qui permet en principe l'introduction d'une fonction oxygénée en position 2,3 ou 4 ainsi qu'un accès facile aux oxo-3 A-nor stéroïdes.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

La première méthode de préparation des Δ^3 stéroïdes a été décrite par LARDELLI et JEGER [90] dans la série du cholestane (réduction de la cholesténone par la méthode de WOLFF-KISHNER). Plus récemment NORYMBERSKY [86] a proposé un nouveau type de réduction par le zinc acétique : la testostérone dans ces conditions conduit à des composés éthyléniques du type Δ^3 appartenant aux deux séries 5α et 5β. Des Δ^3 stéroïdes ont été aussi préparés accessoirement par BARTON [6], FIESER [55] et TURNER [143] respectivement par pyrolyse du tosylate d'un hydroxy-4β stéroïde, par réduction d'une bromhydrine et enfin en reprenant la réaction de LARDELLI et JEGER. Mais ces réactions s'effectuent soit avec un rendement faible, soit dans des conditions expérimentales ne permettant pas la préparation de quantités importantes : c'est le cas dans la réduction décrite par NORYMBERSKY où il faut une quantité de zinc mille fois supérieure en poids à la quantité de stéroïde réduite.

Les travaux de LARDELLI et JEGER sur la réduction des cétones α-éthyléniques par la méthode originale de WOLFF-KISHNER [164] les ont conduit à conclure qu'à côté de la réduction de la fonction cètone on observe parfois un déplacement de la liaison éthylénique du côté du groupe réduit [90]. Ainsi la cholesténone conduit avec un rendement faible et au prix de séparations chromatographiques laborieuses au (5α) cholestène-3.

Cette particularité de la réaction de WOLFF-KISHNER a été mise en évidence dans d'autres cas : l'acide hydroxy-3 céto-12 $\Delta^{9-(11)}$-cholénique fournit, à côté de l'acide hydroxy-3 Δ^{9-11}-cholénique produit normal de la réduction, l'acide hydroxy-3 Δ^{11}-cholénique [121], [122], fig. 26.

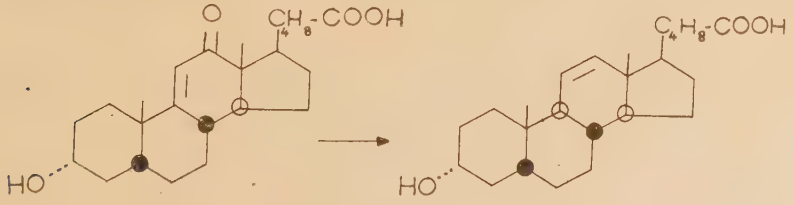


FIG. 26

TRAVAUX PERSONNELS

I — **Préparation de Δ^3 stéroïde** [35] (tableau C).

Nous avons appliqué la méthode de réduction de Wolff-Kishner dans des conditions particulières à deux cétones éthyléniques : la testostérone et la cholesténone.

Cette réaction a été conduite dans les conditions préconisées par Barton [10] pour augmenter le pouvoir réducteur et le rendement dans le cas des oxo-11 stéroïdes. Cette technique destinée à réduire des fonctions cétones spécialement résistantes n'avait jamais été appliquée à un composé susceptible de conduire simultanément à une transposition intra-moléculaire. La modification apportée par Barton consiste à « éloigner le plus rigoureusement possible l'eau du système réactionnel » (Barton [10]) en employant des réactifs anhydres (en particulier une hydrazine spécialement préparée) et en décomposant l'hydrazone à une température de l'ordre de 210°.

L'application de cette méthode à la testostérone permet d'isoler deux composés : l'hydroxy-17β (5β) androstène-3 (XXXV) [F = 130-131°, α_D = +9°] et l'hydroxy-17β (5α) androstène-3 (XXXVII) [F = 147-150°, α_D = +52°] en proportions à peu près égales et avec un rendement global de 80 %. Ces deux composés sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine (100 fois plus d'alumine en poids que de mélange à séparer).

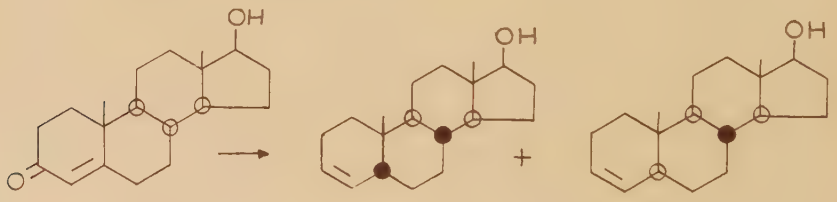


Fig. 27

La même réaction effectuée sur l'oxo-3 cholestène-4, nous a permis d'isoler le (5α) cholestène-3 [F = 72-75°, α_D = +70°]. Le (5β) cholestène-3, élué le premier en chromatographie sur colonne, n'a pas pu être obtenu à l'état cristallisé.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Lardelli et Jeger qui par application de la méthode classique de Wolff-Kishner ont obtenu avec un faible rendement un seul Δ^3 stéroïde à partir de l'oxo-3 cholestène-4. Ils sont en contradiction avec ceux de Huang-Minlon [72] qui en appliquant la réduction de Wolff-Kishner selon sa technique personnelle à la testostérone décrit comme produit de la réaction l'hydroxy-17β androstène-4 [F = 152-3°, α_D = +47°].

En reproduisant les conditions données par HUANG-MINLON, nous avons isolé à nouveau l'hydroxy-17β (5α) androstène-3 (XXXVIII). Cela nous a conduit à étudier divers types de réduction de la testostérone (cf. tableau fig. 28). Nous avons pu ainsi confirmer que le produit décrit par HUANG-MINLON comme l'hydroxy-17β androstène-4 est en réalité l'hydroxy-17β (5α) androstène-3.

Type de réduction	Isomère (5 β)	Isomère (5 α)	Rendement global
WOLFF-KISHNER ... (Barton)	50 %	50 %	80 %
NORYMBERSKY ...	50 %	50 %	70 %
WOLFF-KISHNER ... (Huang-Minlon)	0 %	100 %	45 %
CLEMMENSEN	100 %	0 %	50 %

FIG. 28

Bien que les composés (XXXVI) et (XXXVIII) soient identiques à ceux décrits par NORYMBERSKY [86] nous avons voulu établir leur structure par d'autres procédés, et en particulier déterminer la position de la liaison éthylénique, dans le but de comparer nos résultats à ceux de HUANG-MINLON [72].

II — Détermination de la structure de (XXXVI) et (XXXVIII) (tableau C)

a) PROCÉDÉS PHYSICO-CHIMIQUES

1. *Etude spectrométrique infra-rouge*

Les spectres d'absorption I.R. de (XXXVI) et (XXXVIII) dans la région comprise entre 450 et 800 cm^{-1} sont donnés dans la figure 29. Les bandes d'absorption caractéristiques des liaisons éthyléniques cis signalées par NORYMBERSKY se retrouvent dans ces spectres. Elles se situent à 783, 726 et 680 cm^{-1} pour l'acétoxy-17β (5β) androstène-3 (spectre n° 2) et à 773, 735 et 671 cm^{-1} pour l'acétoxy-17β (5α) androstène-3 (spectre n° 1).

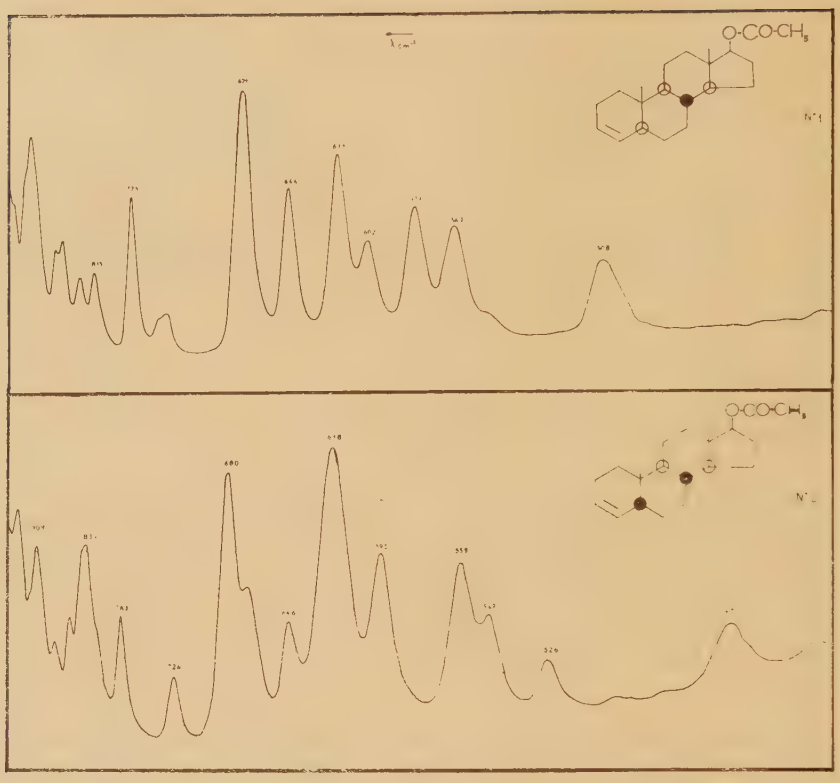


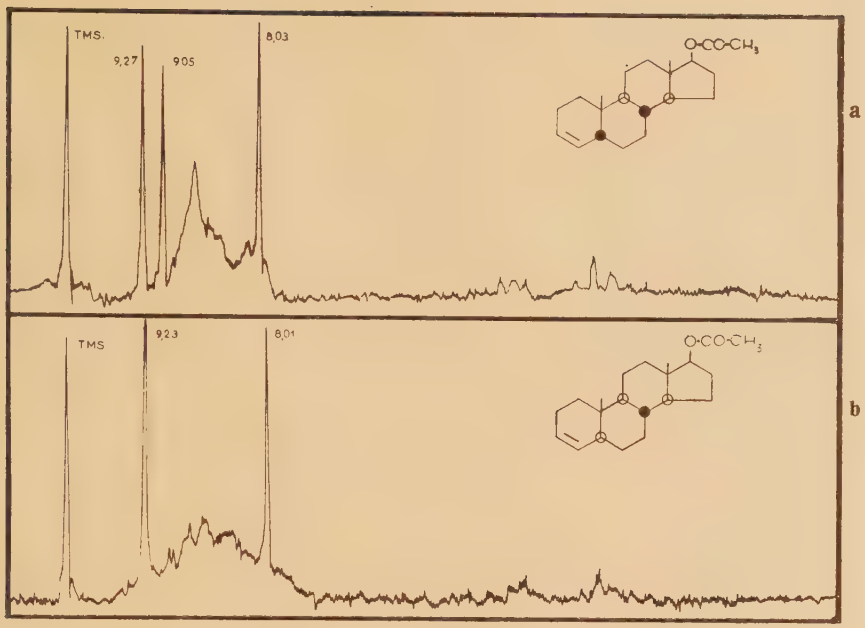
Fig. 29

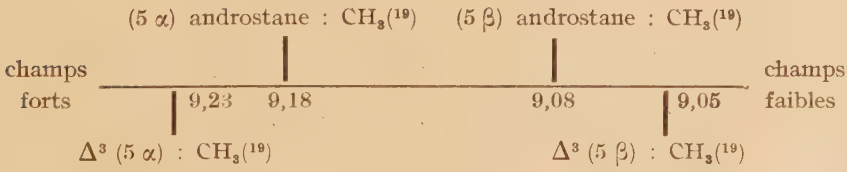
Spectres d'absorption infra-rouge pris en pastille de KBr ; concentration 2.10^{-3} M/100 g. Enregistrements effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 13, muni d'un prisme en KBr.

2. Etude spectrométrique R.N.M.

L'anisotropie due à la liaison éthylénique entraîne un déplacement vers les champs faibles (deshielding) des signaux de R.N.M. dus aux protons situés dans le plan ou près du plan de la double liaison, et au contraire un déplacement vers les champs forts (shielding) pour les protons se trouvant dans une région délimitée par un cône dont l'axe est perpendiculaire au plan de la double liaison (Jackman [76]).

Ces données théoriques appliquées aux modèles moléculaires correspondants aux formules proposées (XXXVI) et (XXXVIII) sont en accord avec les résultats obtenus expérimentalement (fig. 30) compte tenu des données relatives au (5α) et au (5β) androstane [117], [169].





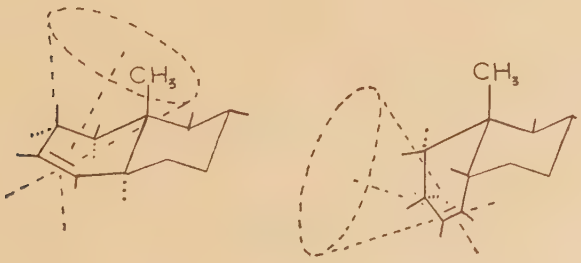


FIG. 30

En plus du déplacement vers les champs forts du $CH_3(^{19})$ dans l'acétoxy-17β (5α) androstène-3, un léger déplacement du $CH_3(^{18})$ vers les champs faibles, entraîne la superposition des signaux relatifs aux méthyls 18 et 19.

3. *Etude de la position de la liaison éthylénique par la méthode d'*Heilbronner [69].

Elle est basée sur l'étude de l'absorption de la lumière visible par le complexe tétranitrométhane - composé éthylénique.

La courbe représentative des variations du coefficient d'extinction moléculaire spécifique « modifié » S (λ) en fonction de la longueur d'onde λ s'inscrit dans des zones déterminées qui dépendent de la nature de la double liaison. En particulier la fonction S (λ) s'annule pour des valeurs de λ qui sont caractéristiques du degré de substitution des carbones porteurs des liaisons éthyléniques. Ces valeurs sont comprises entre 525 et 488 mμ pour une liaison éthylénique trisubstituée et entre 478 et 427 mμ pour une liaison éthylénique disubstituée. Nous avons appliqué cette méthode à divers composés insaturés. Les résultats obtenus sont résumés dans la fig. 31.

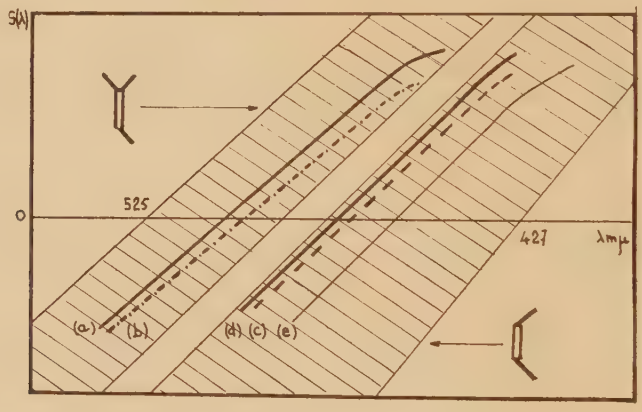


Fig. 31

a : cholestérol
b : hydroxy-3 oxo-17β androstène-5 (transdéhydroépiandrostérone)
c : (XXXVI)
d : (XXXVIII)
e : oxo-17 (5α) androstène-2

Les deux composés (XXXVI) et (XXXVIII) se classent parmi ceux ayant une liaison éthylénique portant sur deux carbones monosubstitués.

b) Procédés chimiques : tableau C.

1. *Action des peracides*

L'acide monoperphtalique en solution éthérée transforme les composés éthyléniques (XXXVI) et (XXXVIII) en époxydes : nous nous sommes proposé d'établir la structure de (XXXVI) et (XXXVIII) (aussi bien nature de la jonction des cycles A et B que position de la double liaison) en étudiant l'ouverture des époxydes correspondants par l'hydrure d'aluminium et de lithium et en identifiant l'alcool ainsi obtenu.

a) *Règle d'ouverture des époxydes.* — La généralité de la règle d'ouverture trans diaxale des époxydes par les réactifs aussi bien acides que nucléophiles, les hydrures ou les magnésiens (règle de Furst et Platner [59]) est admise depuis longtemps. Son interprétation conformationnelle par Angyal [3], Parker [114] et Levisalle [95] complétée récemment par Valls et Toromanoff [146], a apporté à cette théorie de l'ouverture trans diaxale un complément qui enlève toute ambiguïté sur la nature des produits qui en résultent. La règle de Furst et Platner permet d'envisager pour l'époxyde représenté sur la figure 29 deux modes de fixation du réactif Z.

Chaque mode correspond à un état de transition particulier dont l'un est pré-chaise, l'autre pré-bateau. De ces deux modes d'addition antiparallèle et parallèle (les termes parallèles et antiparallèles se rapportent aux positions respectives de (Z) et du substituant

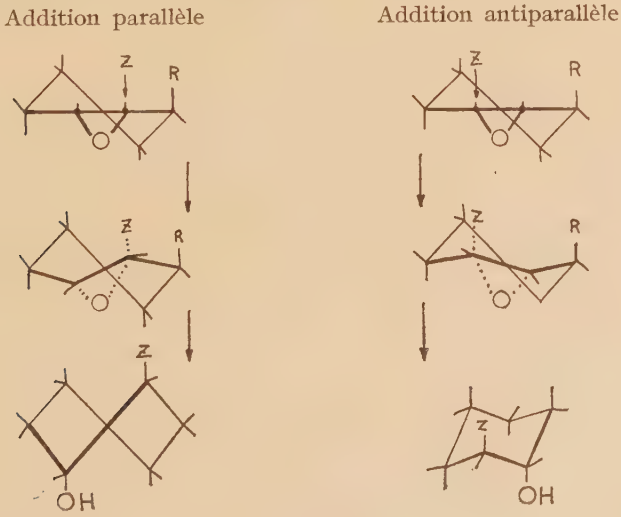


Fig. 32

(R) porté par le carbone en α du carbone attaqué). TOROMANOFF considère « qu'il est légitime de penser que l'emporte celui qui passe par l'état de transition le plus favorisé c'est-à-dire en général l'état pré-chaise ».

Il découle de cela que *l'attaque doit être non seulement trans diaxale mais aussi antiparallèle* : cela définit la configuration des produits d'addition. Par conséquent de façon réciproque la connaissance de la structure du produit d'ouverture d'un époxyde par un réactif donné permet, par l'application de cette règle, de déterminer la nature et la configuration de l'époxyde lui ayant donné naissance et par suite la nature du composé éthylénique de départ.

b) *Application de cette règle à l'époxyde* (XLVII) *issu du composé éthylénique* (XXXVIII).

L'action de l'acide monoperphtalique sur (XXXVIII) conduit à un seul époxyde (XLVII) [F = 178-180°, $\alpha_D = +29°$]. Le spectre infra-rouge (n° 1, fig. 33) présente trois bandes dans la région où absorbent généralement les époxydes : 889, 826 et 778 cm^{-1} ; le spectre dans cette région est très voisin de celui donné par GÜNTHARD pour l'oxydo-3α -4α (5α) cholestane [65] quant à la position de ces trois bandes et à leur intensité.

L'ouverture de cet époxyde par l'hydrure d'aluminium et de lithium suivie de chromatographie sur colonne d'alumine des produits de la réaction permet d'isoler avec un bon rendement le dihydroxy-3α -17β (5α) androstane (XLVIII) [F = 223°, $\alpha_D = +11°$]. Le spectre I.R. est identique à celui donné dans la littérature [60]. L'époxyde qui a donné naissance au diol (XLVIII) doit être en vertu de la règle énoncée, du type oxydo-3α -4α.

I. — D'une part la structure du dihydroxy-3α -17β (5α) androstane (XLVIII) implique que l'époxyde lui ayant donné naissance soit fixé sur les carbones 2 et 3 ou 3 et 4. La première éventualité n'est pas concevable étant donné le mode d'obtention des composés éthyléniques de départ.

II — D'autre part la configuration de l'alcool (XLVIII) entraîne en vertu des règles d'ouverture des époxydes, dont l'interprétation dans le cas actuel est résumée dans la figure 32 bis, que l'oxydo-3-4 stéroïde étudié soit du type α. Cela détermine sa structure : c'est l'acétoxy-17β oxydo-3α-4α (5α) androstane.

Il a d'ailleurs été identifié à l'acétoxy-17β oxydo-3α-4α (5α) androstane décrit par SORM : [litt. F = 179-180°, $\alpha_D = +29°$].

Par conséquent le composé éthylénique de départ (XXXVIII) doit avoir une double liaison située entre les carbones 3 et 4 : c'est l'acétoxy-17β (5α) androstène-3.

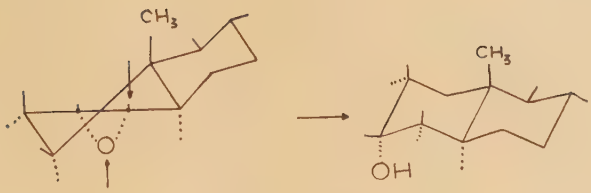


FIG. 32 bis

c) *Application de la règle d'ouverture des époxydes à* (XLIV) *issu du composé éthylénique* (XXXVI).

L'action de l'acide monoperphtalique sur (XXXVI) fournit 1 seul époxyde (XLIV) [F = 195-196°, $\alpha_D = +9°$, spectre infra-rouge n° 2, fig. 33]. Ce spectre présente deux bandes caractéristiques à 803 et 780 cm^{-1}. L'absorption indiquée par GUNTHARD [65] à 885 et 895 cm^{-1} pour l'oxydo-3β-4β (5α) cholestane n'est pas décelable ici.

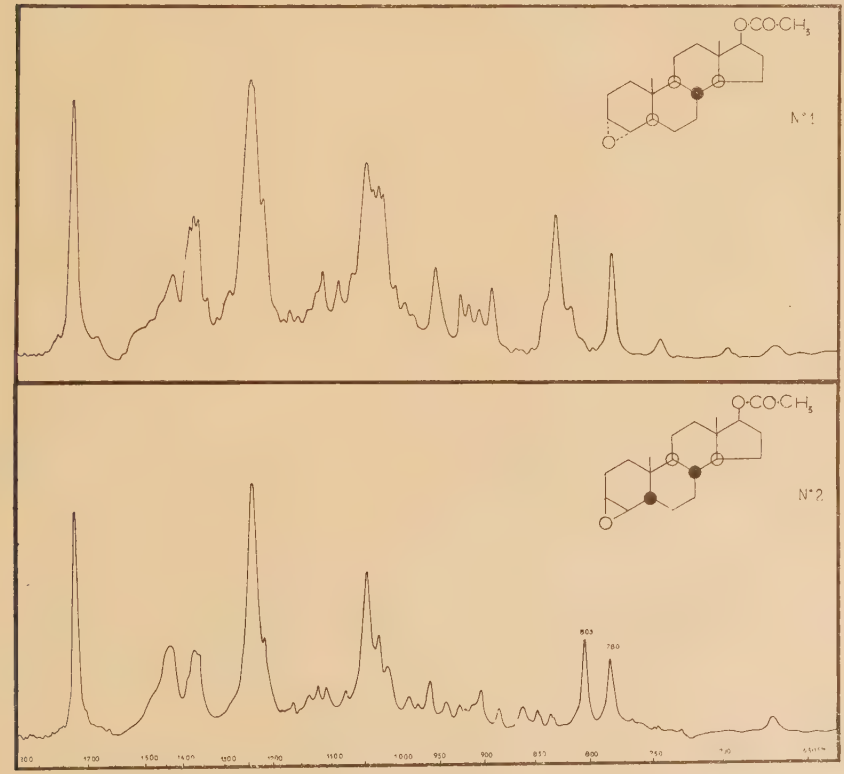


FIG. 33. — Spectres d'absorption infra-rouge pris dans $CHCl_3$

La réduction de cet époxyde (XLIV) par l'hydrure d'aluminium et de lithium conduit à un mélange constitué de plusieurs composés.

La chromatographie sur plaque dans le système éther-13 benzène-2 des produits bruts de la réaction met en évidence quatre produits dont les R_F sont respectivement 0,65-0,54-0,41 et 0,15. Le composé de R_F 0,54 a été identifié à l'époxyde (XLIII). Les composés de R_F 0,25 et 0,41 présentent respectivement les mêmes mobilités que le dihydroxy-3α -17β (5β) androstane [61] [litt. F = 236°, α_D +25°] et le dihydroxy-3β-17β (5β) androstane [56] [litt. F = 162-163°, α_D = +15°]. [Nous avons préparé ces deux diols par réduction au moyen de l'hydrure d'aluminium et de lithium de l'hydroxy-17β oxo-3 (5β) androstane ; l'alcool 3α (équatorial) se forme essentiellement il est difficile d'isoler le 3β (axial) du mélange].

La chromatographie sur colonne d'alumine permet de séparer deux produits à l'état cristallisé, identiques aux composés de R_F = 0,41 et 0,54 (les deux autres produits R_F = 0,65 : non identifié, et 0,25 : probablement le dihydroxy-3-α 17β (5β) androstane, sont présents à l'état de *traces*). Le premier est élué par le mélange benzène-4 éther éthylique-6 ; il constitue la majeure partie du mélange (60%), c'est l'hydroxy-17β oxydo-3β-4β (5β) androstane (XLIII) formé par saponification du produit initial [F = 125°-6°, α_D = +1°]. Sa structure sera établie ultérieurement. Le deuxième est élué par le mélange benzène-5 éther éthylique-5, c'est le dihydroxy-3β -17β (5β) androstane (XLV) [F = 162-163°, α_D = +16° ; litt. F = 162-164°, α_D = +15°]. Le spectre infra-rouge est identique à celui fourni par la littérature [43 bis]. L'identification du diol (XLV) avec le dihydroxy-3β -17β (5β) androstane [3β axial] permet, en vertu de la règle d'ouverture des époxydes, d'établir la configuration de l'époxyde (XLIII), par un raisonnement analogue à celui proposé page 48 :

1) D'une part la structure du dihydroxy-3β -17β (5β) androstane (XLV) implique que l'époxyde lui ayant donné naissance soit fixé sur les carbones 3 et 4. L'éventualité selon laquelle il serait fixé sur les carbones 2 et 3 n'est pas concevable étant donné le mode d'obtention des composés éthyléniques de départ.

2) D'autre part la configuration de cet alcool (XLV) entraîne en vertu des règles d'ouverture des époxydes dont l'interprétation est résumée dans la figure 33 bis, que l'oxydo-3-4 stéroïde étudié soit du type β. Cela détermine sa structure : c'est l'acétoxy-17β oxydo-3β -4β (5β) androstane.

Par conséquent le composé éthylénique de départ (XXXVI) doit avoir une double liaison située entre les carbones 3 et 4 : c'est l'acétoxy-17β (5β) androstane.

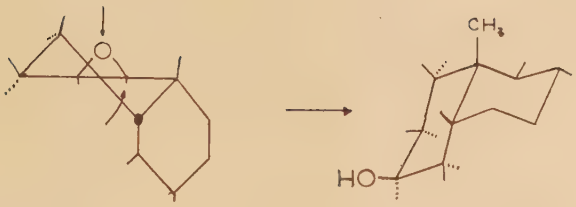


FIG. 33 bis

2. *Obtention de A-nor oxo-3 stéroïde* [36].

En même temps qu'une nouvelle preuve de la structure des composés (XXXV) et (XXXVII), l'obtention des A-nor 3 cétones par la voie de l'ozonolyse suivie de pyrolyse constitue surtout une méthode préparative intéressante pour sa rapidité et son rendement assez élevé si l'on tient compte de la nature des réactions mises en jeu. L'ozonisation dans le chloroforme à —15° du mélange (XXXV + XXXVII) suivie de la décomposition de l'ozonide en milieu oxydant fournit un mélange d'acides (XXXIX + XL). La pyrolyse de ce mélange conduit à l'acétoxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane (XLII) [F = 139-140°, α_D = +120°] [128].

Ceci confirme la position proposée pour la liaison éthylénique, en effet la nature du produit de la pyrolyse implique que le produit de départ soit un séco-acide 3-4, il est démontré que quelle que soit la configuration de l'hydrogène lié au carbone 5 dans ces acides, la pyrolyse conduit à la cétone (5β) [30].

Du point de vue préparatif les avantages de cette méthode sont les suivants :

— Facilité d'obtention du produit de départ,

— Possibilité de faire les réactions sur le mélange sans séparer les diacides isomères,

— Valeur du rendement global qui se situe entre 25 % et 30 %.

3. *Réduction des composés éthyléniques* (XXXVI) *et* (XXXVIII).

Nous avons fait la preuve de cette façon que la liaison éthylénique de ces composés n'était pas située entre les carbones 4 et 5, éventualité qui se serait produite si la réaction de WOLFF-KISHNER avait eu lieu sans transposition comme l'indique HUANG-MINLON. La réduction des Δ^4 stéroïdes conduit généralement à des mélanges de composés des séries (5α) et 5(β) avec prédominance du composé (5β).

Hadler [66] et Robinson [126] font appel pour interpréter les résultats à l'existence de complexes substrat éthylénique-catalyseur. Le cours de la réaction est déterminé par la formation du complexe subissant le moins d'interactions stériques prohibitives. L'évolution de la réduction dépend en outre du milieu dans lequel elle est faite. Le cholestène-4 est réduit en milieu neutre en coprostane et en milieu acide en cholestane.

Nous avons réduit successivement chacun des produits éthyléniques en milieu acide puis en milieu basique.

Dans chaque cas :

— Nous avons obtenu un seul produit de réduction,

— Sa nature ne varie pas en fonction de la nature du milieu utilisé pour la réduction.

Ceci permet de conclure que les composés réduits ne sont pas des Δ^4 *stéroïdes.*

La réduction de (XXXVI) en milieu acide puis basique conduit respectivement à l'acétoxy-17β (5β) androstane (L) [F = 96-97°] et à l'hydroxy-17β (5β) androstane [F = 131-132°] la saponification puis l'oxydation de (L), ou l'oxydation directe de (LI) conduisent à l'oxo-17 (5β) androstane (étiocholanolone) (LII) [F = 103-104°]. Le spectre I.R. de (LII) est identique à celui fourni par la littérature [60].

En ce qui concerne (XXXVII), les réductions catalytiques en milieu acide et en milieu basique conduisent respectivement à l'hydroxy-17β (5α) androstane (XLIX) [F = 164°, α_D = +13°].

III — Oxydation des composés éthyléniques (XXXVI) et (XXXVIII) (tableau C).

La structure Δ^3 (5α) et (5β) de ces composés étant connue, il nous a paru intéressant d'essayer d'introduire un atome d'oxygène sur le carbone 2 en α de la double liaison.

Cet essai a été effectué de plusieurs manières.

1 — Oxydation par le système anhydride chromique-acide acétique.

L'acétoxy-17β (5β) androstène-3 a été oxydé par le système acide acétique-anhydride chromique selon la technique décrite par Marker [99], on obtient un mélange de testostérone (XXXIV) et d'acétoxy-17β séco-3-4 (5β) androstane dioïque (LIII) (la quantité d'acide croît quand la température d'oxydation augmente).

Le déplacement de la double liaison lors de l'oxydation quoique rare a été mis en évidence dans un cas voisin par O. Wintersteiner et M. Moore [163].

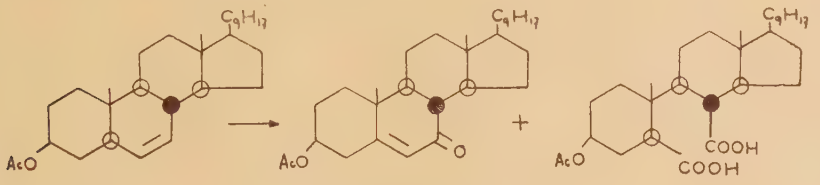


Fig. 34

L'introduction d'une fonction carbonylée en 2 par cette voie est donc impossible.

2 — Réaction de Wolff-Ziegler [168] [40].

La bromation d'un Δ^3 stéroïde par les bromamides, dans un solvant anhydre peu polaire, permet de prévoir la formation d'un composé, dont la solvolyse suivie d'oxydation doit conduire à une cétone α-éthylénique : fig. 35.

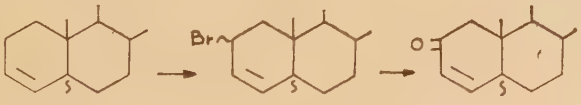


Fig. 35

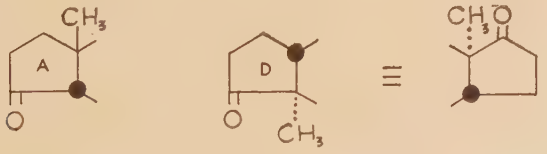
Les essais de bromation de l'acétoxy-17β (5β) androstène-3 (XXXVI) par le N.B.S. catalysé par irradiation, dans différents solvants (CCl_4, éther de pétrole), se sont révélés tous infructueux.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA MÉTHYLATION DES A-NOR STÉROÏDES

INTRODUCTION

Le noyau A à cinq éléments (a), fig. 36, dont nous avons étudié les modes d'obtention dans le chapitre I, doit subir deux transformations théoriques pour conduire à la structure (b), fig. 36, antipodale du noyau D d'un oxo-17 stéroïde.



(a) (b)

FIG. 36

— La première transformation correspond à une déméthylation sans inversion de configuration : le méthyl doit être remplacé par un hydrogène de même configuration.

— La seconde implique une méthylation avec inversion de configuration : l'insertion d'un méthyl en position (5α) devant remplacer l'hydrogène en position (5β).

Le premier type de transformation ne met pas en jeu la configuration des cycles A et B. La solution la plus simple que l'on peut apporter à ce problème est la généralisation à la série de l'hydroxy-17β oxo-3 19-nor androstène-4 (19-nor testostérone) des méthodes d'obtention des oxo-3 A-nor stéroïdes à partir de la testostérone : cette voie n'a pas été abordée par suite de la difficulté d'obtention de 19 nor-testostérone.

Le travail qui est exposé dans ce chapitre est relatif aux transformations réalisées sur le carbone 5.

I — TRAVAUX ANTÉRIEURS

L'insertion du groupe méthyl en *diverses positions* du noyau stéroïde a été beaucoup étudiée au cours de recherches tendant à exalter ou à dissocier les effets biologiques des stéroïdes naturels. Une étude générale des techniques d'α-alcoylation des cétones stéroïdes a été faite récemment par Crastes de Paulet [33] ainsi qu'une étude détaillée de la méthylation sur le noyau A donnant accès notamment au méthyl-2α oxo-3 (5α) cholestane et au méthyl-2α oxo-3 cholestène-4 [110] [111]. Une revue des principales voies d'accès aux méthyls stéroïdes a été publiée par É. Toromanoff [140]. L'aspect stérique a été mis en relief par Mathieu [100] et Toromanoff [141].

L'étude des méthyl-5 A-nor stéroïdes présente un double intérêt : celui de fournir un type nouveau de stéroïdes méthylés et en outre celui de constituer une étape importante de la préparation des énantiomères à partir de produits naturels.

Il résulte des données de la littérature que le problème de la méthylation sur le carbone 5, peut être abordé théoriquement par plusieurs voies :

1. La transposition rétropinacolique dans laquelle le méthyl-19 passe de la position 10 à la position 5, fig. 37, ce réarrangement, décrit pour la première fois par Ellis et Petrov [46], a été assez peu exploité en synthèse organique [1] et [132].

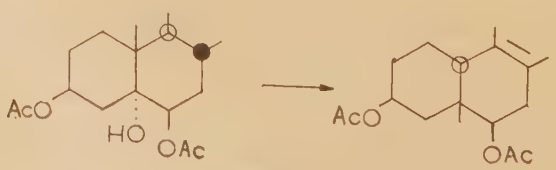
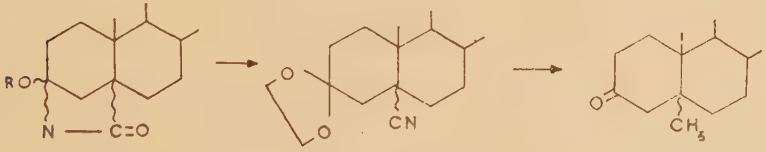


Fig. 37

2. L'ouverture par l'éthérate de l'iodure de méthyl magnésium d'époxy-5-6 stéroïdes [25] [144], fig. 38.

FIG. 38

3. La réduction décrite par NAGATA et ses collaborateurs [112] de dérivés 5 cyanés issus de lactames du type *a*, fig. 39, conduit aux méthyls (5α) et 5(β) stéroïdes correspondants.



(a) (b)

FIG. 39

Ces méthodes sont inutilisables dans le cas actuel : les deux premières mettent en jeu des stéroïdes polyoxygénés, et la troisième est décrite pour un noyau A à six éléments possédant une structure oxo-3 ène-4.

Nous avons développé deux voies nouvelles de méthylation sur le carbone 5.

II — TRAVAUX PERSONNELS

(cf. tableau D)

Nous décrivons deux voies nouvelles pour la préparation de tels dérivés en série A-nor : la méthylation de l'énolate d'une A-nor cétone (XLI) par l'iodure de méthyle et le réarrangement d'un époxyde bitertiaire du type (LXIX).

A. — MÉTHYLATION DE L'ÉNOLATE DE L'HYDROXY-17β OXO-3 A-NOR (5β) ANDROSTANE PAR L'IODURE DE MÉTHYLE.

L'énolisation préférentielle d'un oxo-3 A-nor stéroïde dans la direction 3-5 a été établie par BARTON [8] : pour ces composés à structure hydrindanone la méthylation angulaire peut se faire sans qu'il soit utile de bloquer le méthylène en α de la fonction cétone [24], contrairement à ce qui a lieu pour la méthylation de composé de structure α-décalone [28] [78] [79].

La méthylation selon la technique de PEAK et ROBINSON [115] sur l'hydroxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane conduit à un mélange de deux produits que nous avons séparés par chromatographie sur colonne d'alumine :

— Le premier est élué par le mélange pentane-1 benzène-9 : c'est le méthyoxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane (LX) [F = 90-91°, α_D = +70°]. Il présente des signaux de résonance nucléaire magnétique à 9,30 - 9,17 - 9,03 et 6,75 p.p.m. qui sont attribués au $CH_3(^{18})$—$CH_3(^{19})$–$CH_3(^5)$ et aux protons du groupe —O—CH_3 [74].

Le spectre infra-rouge présente de fortes bandes à 1.095 et 1.110 cm^{-1} caractéristiques du groupe méthoxy en 17. La bande du carbonyle est à 1740 cm^{-1} [spectre 1, fig. 40]. La solvolyse dans l'acide acétique-acide bromhydrique de (LX) conduit à (LIX) : il s'agit donc bien de l'éther méthylique.

— Le deuxième est élué par le mélange benzène-8 éther-2 : c'est l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane (LIX) [F = 167-168°, α_D = +83°]. Il présente des signaux de R.N.M. à 9,31-9,17-9,02 et 4,40 p.p.m. qui sont attribués respectivement au $CH_3(^{18})$ —$CH_3(^{19})$—$CH_3(^5)$ et au proton du groupe hydroxylé en 17.

Ils ne diffèrent (aux erreurs expérimentales près soit : 0,02 p.p.m.) de ceux correspondant au composé (LX) que par l'apparition du signal dû au proton de l'hydroxyle et la disparition de celui dû au groupe méthoxylé.

Le carbonyle absorbe à 1740 cm^{-1} (KBr) [spectre 2, fig. 40]. L'absorption dichroïque est donnée courbe (b), fig. 48. Nous allons voir de manière détaillée les arguments qui nous permettent d'attribuer la formule (LIX) à ce composé.

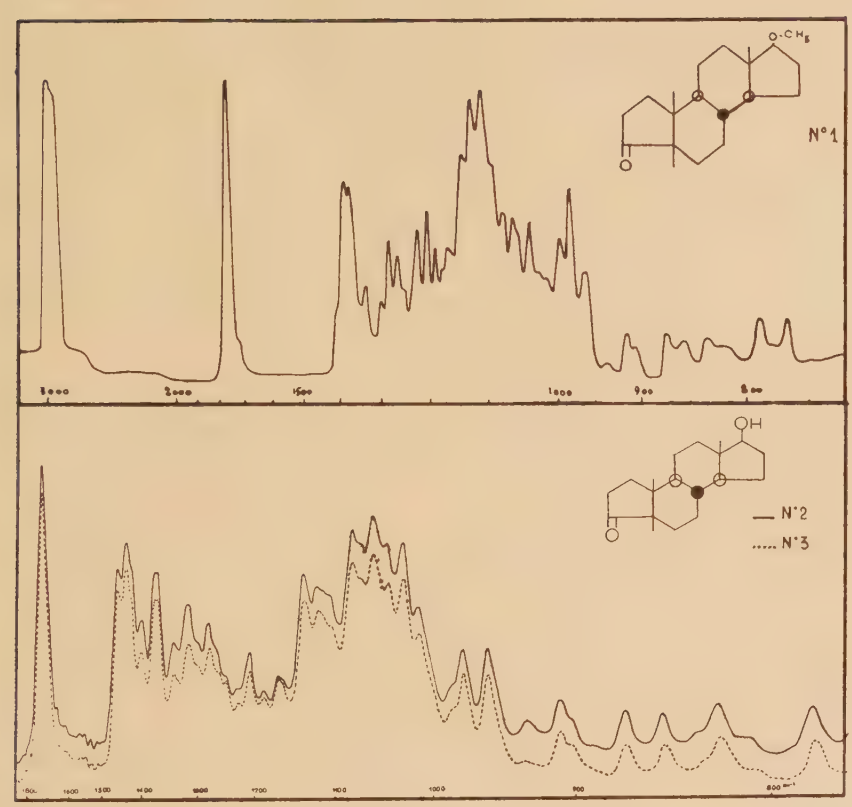


FIG. 40

Spectres infra-rouge : N° 1, enregistrement effectué dans CS_2 avec un Perkin-Elmer Infra-Cord ; concentration 10 mg/ml.

N° 2 et 3, enregistrements effectués dans KBr avec un Perkin-Elmer 13 muni d'un prisme en ClNa ; concentration $1{,}2.10^{-3}$ M/100 g.

B — ÉTUDE DE LA POSITION DU GROUPE MÉTHYL.

La preuve que le groupe méthyl est fixé sur le carbone 5 a été apportée en préparant la cétone méthylée (LIX) par réarrangement d'un époxyde bi-tertiaire de structure (LXIX).

Un composé analogue à (LXIX) a été obtenu par SCHMIDT et KARRER dans la série du cholestane, sans que la configuration exacte de l'époxyde ait pu être élucidée [131]. Son réarrangement en milieu sulfurique n'a donné aucun produit identifiable. A l'exclusion des travaux de SCHMIDT et KARRER et de ceux concernant des époxydes tétraarylés symétriques [107] [108] les réarrangements de ce type ont été peu étudiés.

Préparation de l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane (LIX) par réarrangement de l'époxyde bitertiaire (LXIX).

La préparation de l'hydroxy-17β méthyl-3 A-nor androstène-3 (-5) (LXVIII) a été exposée dans le chapitre I (cf. page 37). Le traitement de ce composé éthylénique par l'acide monoperphtalique conduit à l'hydroxy-17β méthyl-3β oxydo-2α-5α A-nor androstane (LXIX) [F = 165-166°, α_D = +33°] : les protons du groupe méthyl 3 présentent un signal de R.N.M. à 8,71 p.p.m. La bande d'absorption dans l'infra-rouge à 848 cm^{-1} [spectre n° 1, fig. 41 (KBr)] est attribuable à l'époxyde bitertiaire. Cet époxyde traité par le dioxane perchlorique fournit trois produits facilement séparables par chromatographie sur alumine ; on élue successivement :

— *Un composé diénique* : l'hydroxy-17β A-nor androstadiène-2-5 (LXII) [F = 116-117°, α_D = —28°, $\lambda_{max.}^{alcool}$ = 252 mμ, ε = 10.000] qui présente de fortes bandes dans l'I.R. à 1.053 - 965 - 795 et 776 cm^{-1} [spectre n° 2, fig. 41 (KBr)].

— *Une cétone* : l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane qui a été identifiée à la cétone (LIX) issue de la méthylation de (XLI) pour les raisons suivantes :

a) les spectres infra-rouges de ces composés pris en KBr sont superposables (spectres n° 3, fig. 40) de 750 à 1800 cm^{-1}. La position du carbonyle est en particulier la même dans les deux cas et se situe à 1741 cm^{-1} ;

b : les enregistrements de R.N.M. sont identiques et présentent en particulier dans les deux cas les bandes correspondant aux trois méthyls en position 5, 10 et 13 respectivement à 9,02-9,17 et 9,31 p.p.m. ;

c : on ne note pas d'abaissement du point de fusion du mélange des cétones issues des deux voies et le pouvoir rotatoire est le même dans chaque cas ;

d : la chromatographie (sur papier Watman n° 3 imprégné par le méthanol-1 Propanediol-1 ; solvant de migration : ligroïne saturée de propanediol ; migration douze heures à 20° et à front perdu) indique des déplacements identiques pour les deux cétones méthylées ainsi que pour leur mélange ;

— *Un diol* : le dihydroxy-5α-17β méthyl-3 A-nor androstène-2 (LXI) [F = 182-183°, α_D = +73°] spectre infra-rouge n° 3, fig. 41.

L'identité de la cétone [F = 153-154°] avec la méthylcétone obtenue par méthylation de (XLI) *implique que le groupe méthyl soit fixé sur le carbone* 5. (Le réarrangement de l'époxyde (LXIX) ne peut mettre en jeu un déplacement du méthyl qu'entre les carbones 3 et 5.)

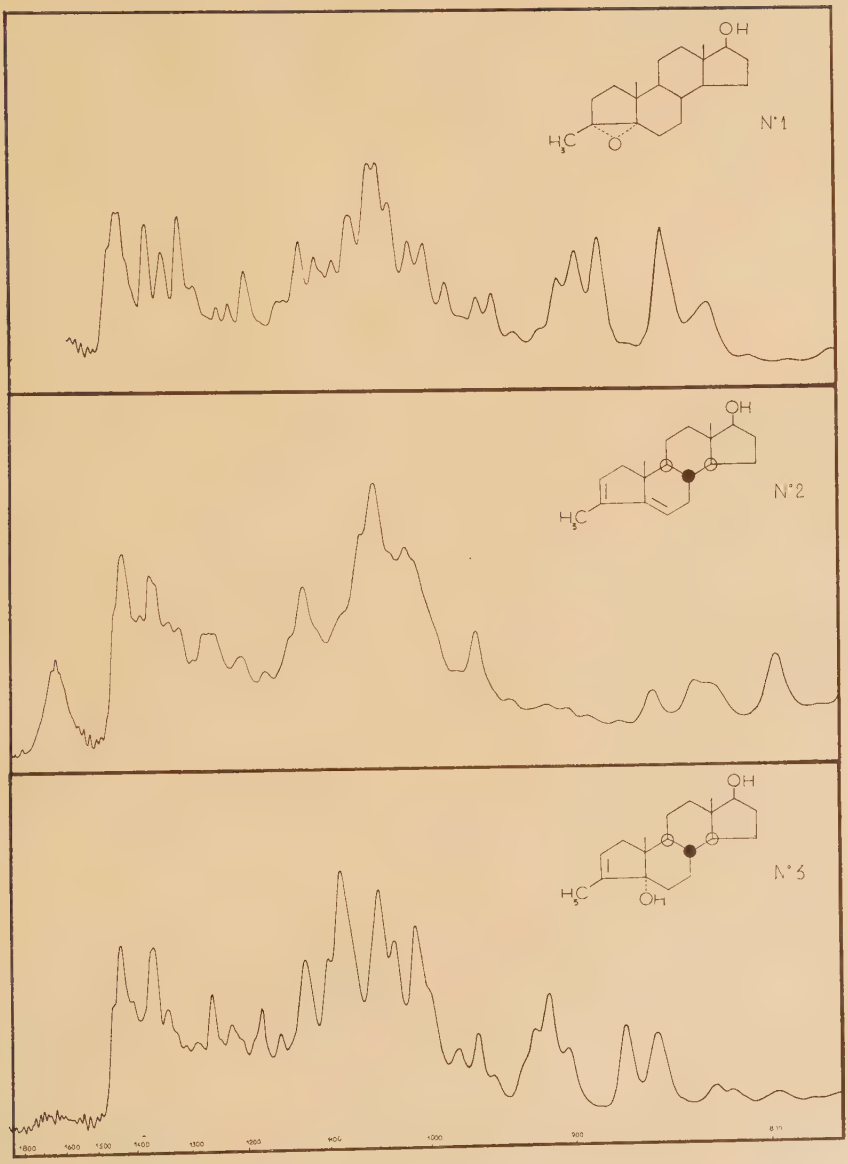


FIG. 41

Spectres infra-rouge : enregistrements effectués en KBr avec un Perkin-Elmer 13 muni d'un prisme de ClNa ; concentration $1{,}2.10^{-3}$ M/100 g.

C — CONFIGURATION DU MÉTHYL SUR LE CARBONE 5.

L'incertitude sur la configuration du méthyl en 5 nous laisse le choix entre les formes (a) et (b), fig. 42, correspondant respectivement à une jonction de cycle *cis* ou *trans*.

(a) (b)

FIG. 42

Ce choix n'est pas possible à priori.

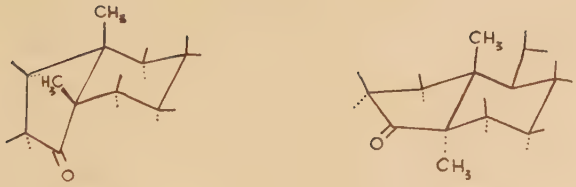
I — Données de la littérature.

1. Dans une étude sur le mécanisme et la stéréochimie de la *cétonisation des énolates* TOROMANOFF [141] montre la difficulté qu'il y a à déterminer *à priori* l'orientation stérique de la réaction aussi bien en série cyclohexanique que cyclopentanique, et MATHIEU [100] signale comme résultat expérimental la tendance à l'orientation cis des cycles dans le cas particulier de la méthylation d'énolates du type α-hydrindanone.

2. En ce qui concerne l'analyse conformationnelle de nombreux essais ont été faits pour établir une corrélation entre la structure et la stabilité [83] [45] [120] des systèmes α-hydrindanones substitués : « but none of these appears to be adequate to account for all the cases studied « (BARTON [11]).

Cependant FIESER [53] attribue essentiellement la stabilité de l'isomère A-B cis de l'acide pyrolithobilianique aux interactions 1-3 : $CH_3(^{10})$ — H qui sont moins importantes pour l'isomère cis que pour l'isomère trans. Ce raisonnement rapporté aux structures (a) et (b) (fig. 42 et 43) met en évidence des interactions prohibitives 1-2 $CH_3(^5)$ — H pour l'isomère trans (b) de beaucoup plus fortes que celles subies par l'isomère cis (a) ; elles sont indiquées sous chaque figure. Les interactions $CH_3(^{10})$: 6β H dans (a) sont négligeables à cause du déplacement relatif des deux groupes, dû à la jonction A—B cis. Il en est de même dans (b) pour l'interaction $CH_3(^{10})$: 11β H.

Les deux isomères sont destabilisés respectivement par 2 et 4 interactions CH_3—H. De ce point de vue la structure cis de (a) est donc plus favorisée que la structure trans de (b).



(a) (b)

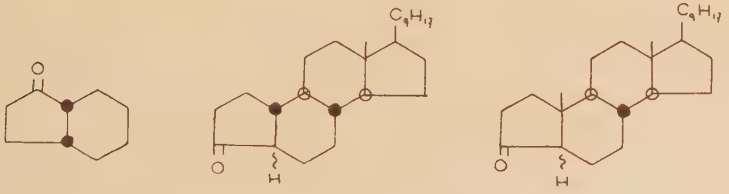
FIG. 43

$CH_3(^{10})$: 8 β H
$CH_3(^{10})$: 11 β H

$CH_3(^{10})$: 6β H
$CH_3(^{10})$: 8β H
$CH_3(^{5})$: 9α H
$CH_3(^{5})$: 7α H

3. Il y a cependant de nombreux exemples qui montrent que la conformation des cycles dans le système α-hydrindanone dépend de façon imprévisible de la position et de la nature des substituants. Nous allons exposer les principaux :

En l'absence de méthyl angulaire la forme la plus stable du système α-hydrindanone est la forme cis. Ceci est vrai aussi bien pour l'α-hydrindanone elle-même (a), fig. 44, [11], que pour des composés dans lesquels ce système est inclus comme l'oxo-3 19-A bis nor cholestane (b), fig. 44, dont l'équilibration conduit à 61 % de l'isomère cis [16].



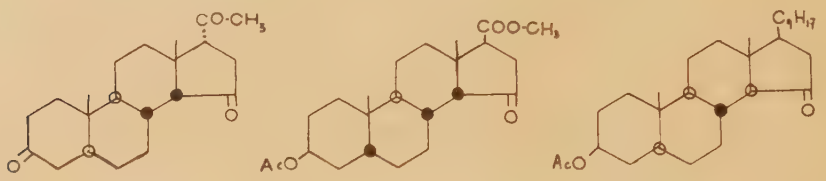
(a) (b) (c)

FIG. 44

La présence d'un groupe méthyl en 19 (c), fig. 44, modifie profondément cet équilibre puisque la proportion de l'isomère cis atteint 97 % [16].

Dans les cas où le système α-hydrindanone possède d'autres substitutions : *la nature de la jonction dépend de la nature des subs-*

tituants. Ceci est illustré par les cas suivants : si pour (d) et (e), fig. 45, c'est la jonction cis des cycles C et D qui est stable [41] [91] [96], pour (f) c'est la jonction trans [7].



(d) (e) (f)

FIG. 45

Parmi les composés pour lesquels le système α-hydrindanone possède de plus nombreux substituants, comme c'est le cas dans la série du lanostane, la conformation stable est celle de (h), fig. 46.

(h) (g)

FIG. 46

Cette structure naturelle (h) a été obtenue par WOODWARD [167] [166] dans la synthèse du lanostanol à partir du composé de structure (g).

Donc la nature de la jonction des cycles dans le système α-hydrindanone substitué est très variable, et l'on ne peut pas faire de prévisions sûres pour un composé nouveau.

II — Déterminations pratiques : Etude de l'effet Cotton.

L'interprétation des courbes de dispersion rotatoire par l'application de la règle de l'octant [106] [89] d'une part, et des courbes de dichroïsme circulaire d'autre part, sont en faveur de la structure de l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane proposée pour (LIX).

a) *Application de la règle de l'octant* : l'amplitude [106] (*) calculée d'après la courbe de dispersion rotatoire pour la diméthyl cétone (LIX) est [A] = +42.

L'amplitude correspondant à l'hydroxy-17β oxo-3 (5β) androstane (XLI) (a), fig. 47, est [A] = +133.

Des deux possibilités envisagées pour la diméthyl cétone : soit (b) et (c), fig. 47, la seule en accord avec les résultats expérimentaux est (b) : En effet le groupement méthyl, en position 5β, se trouve dans un octant négatif ; *donc sa contribution est négative et ceci est en accord avec la diminution d'amplitude de* (+91) *enregistrée par rapport à* (a) : Par contre, pour la structure (c) où la plus grosse partie de l'édifice moléculaire, y compris les carbones voisins de la fonction cétone, est dans un octant négatif, on devrait avoir une *amplitude négative*. (Ourisson [16] a trouvé une amplitude [A] = —200 pour l'oxo-3 A-nor (5α) cholestane).

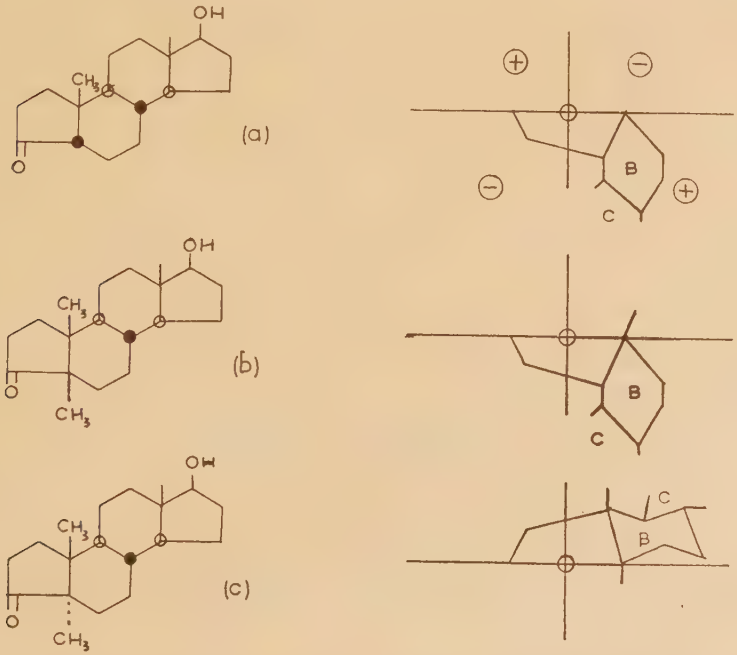


FIG. 47

Les représentations de (a), (b) et (c) sont données conformément à la règle de l'octant. Les édifices moléculaires se trouvent dans tous les cas dans les octants postérieurs ; les signes de ces octants sont indiqués seulement pour la structure (a).

(*) *Remarque* : l'amplitude [A] est la *différence algébrique* entre les *rotations moléculaires* observées pour chacun des deux extrémum de la courbe d'effet Cotton, en prenant pour premier terme de cette différence la valeur algébrique de l'extrémum situé aux plus grandes longueurs d'onde.

b) *Etude de l'absorption dichroïque.*

La détermination de la configuration au voisinage d'un chromophore, par l'étude de son absorption dichroïque a été déjà envisagée dans le premier chapitre, page 32. Elle permet ici de confirmer la structure (LIX) proposée pour l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane.

Le dichrogramme correspondant à la méthyl cétone (LIX) est comparé à ceux de l'*estrone* (d) et de la *lumioestrone antipodale* (a) (fig. 48). L'analogie du dichrogramme de la lumioestrone antipodale avec celui correspondant à la structure (b) est encore ici en faveur de cette structure (b), fig. 48, pour le composé (LIX). La structure (c) ne peut pas être retenue, car un tel composé de type estrone-antipodale doit avoir un dichroïsme négatif et intense, compte tenu de celui de l'estrone.

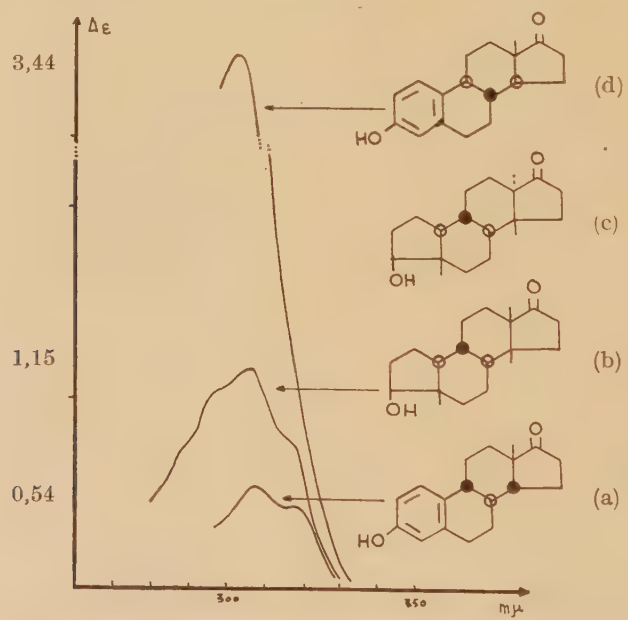


FIG. 48. — Courbes représentatives de l'absorption moléculaire spécifique en fonction de la longueur d'onde.

III — Conclusion

L'ensemble de ces résultats permet d'attribuer à la cétone issue de la méthylation de (XLI) aussi bien qu'à la cétone issue du réarrangement de l'époxyde (LXIX) dont nous avons montré l'identité avec la première, la formule (LIX) de l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane.

Nous pouvons dès lors déduire de la structure de (LIX) et plus précisément de la configuration du méthyl en 5 la configuration de l'époxyde (LXIX).

D — STRUCTURE DE L'ÉPOXYDE BITERTIAIRE (LXIX).

La connaissance de la structure du produit de réarrangement (LIX) nous permet de déduire la nature des composés de départ que l'étude des modèles moléculaires ne pouvait élucider.

L'action d'un peracide sur (LXVIII) pouvait à priori conduire à deux époxydes : les résultats expérimentaux ont montré qu'il ne s'en formait qu'un avec un rendement de 80 %.

Le réarrangement en milieu acide de cet époxyde procède par déplacement électrophile 1-2 ; un tel réarrangement suit en général un processus trans diaxal intramoléculaire dans lequel l'élément migrateur s'approche de sa nouvelle position à l'opposé du groupe qui s'élimine et dans le même plan que celui-ci [101]. L'obtention de plusieurs produits ne peut s'interpréter que par l'ouverture de l'époxyde alternativement du côté du carbone 3 et du côté du carbone 5 (fig. 49). Cette ouverture d'un même époxyde de deux manières différentes, rare en milieu basique, est au contraire courante en milieu acide [114].

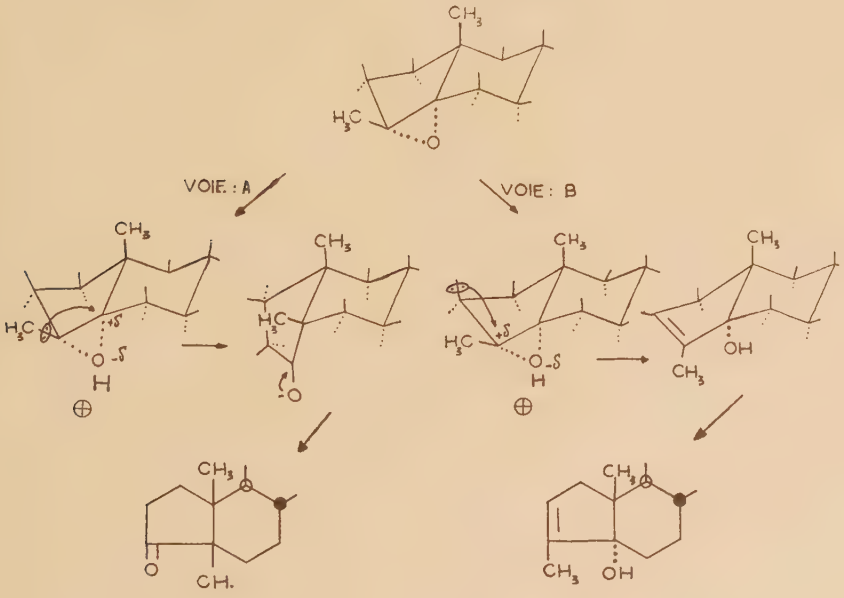


FIG. 49

1. L'ouverture du côté du carbone 5 (voie A, fig. 49) conduit à un complexe de transition ou à un carbocation du type (a) (selon que le processus est concerté ou non) qui met en jeu dans les deux cas le doublet de liaison du groupe méthyle fixé sur le carbone 3. En effet il est essentiel que l'approche du groupe migrateur soit trans et coplanaire par rapport au groupe qui s'élimine. Les seuls doublets remplissant ces conditions sont ceux liant les carbones 3, 6 et 10 à leurs substituants quasi-axiaux ; de ces possibilités la seule qui soit en accord avec les résultats expérimentaux met en jeu le doublet $(CH_3)—C_3$. Il en résulte une transposition du groupe méthyle et l'apparition d'un composé carbonylé (LIX).

2. L'ouverture du côté du carbone 3 (voie B, fig. 49) selon les mêmes principes, conduit au carbocation intermédiaire (b). Le processus ne peut donner naissance qu'à l'alcool éthylénique (LXI).

Le diène (LXII) dont le caractère de conjugaison hétéroannulaire des liaisons éthyléniques a été mis en évidence par spectrométrie U.V. [$\lambda_{max.}^{alcool}$ 245 mμ, ε = 10.000] doit être considéré comme produit secondaire de la réaction, résultant de la déshydratation de (LXI). En effet le réarrangement dans le dioxane perchlorique 0,01 N fournit environ 20 % du diène (LXII), alors qu'en milieu plus acide (ClO_4H : 0,1 N) il s'en forme des quantités de l'ordre de 40 %.

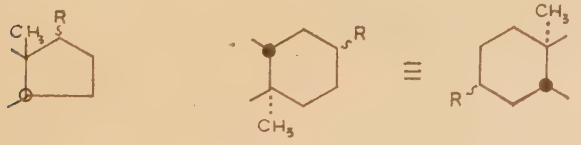
CHAPITRE III

PRÉPARATION DE D-HOMO 18-NOR STÉROÏDES

INTRODUCTION

La constitution du cycle A d'une molécule antipodale de (type b), fig. 50, à partir du cycle D d'un dérivé du (5α) androstane (type a) possédant une fonction oxygénée en C_{17} comporte quatre transformations théoriques :

— l'extension du cycle D ;
— l'élimination du 19 méthyl ;
— la méthylation en position 14 α ;
— le transfert de la fonction oxygénée de la position 17 sur le cycle D normal à la position 17 sur le cycle D homo.



(a) (b)

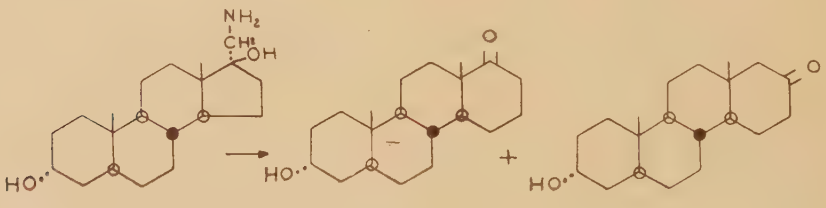
FIG. 50

TRAVAUX ANTÉRIEURS

Les méthodes classiques d'augmentation de cycle données par la littérature ne mettent pas en jeu le méthyl 19 et fournissent un noyau D dont les substitutions sont en général trop nombreuses ou mal placées.

En 1938 Kagi et Miescher [102] mettaient pour la première fois en évidence un D-homo stéroïde comme produit anormal de la décarboxylation du composé obtenu par condensation de Darzens sur « l'androsténolone ». Des voies spécifiques de préparation ont été développées ultérieurement. Parmi les plus importantes il faut citer :

— La transformation des cycles carbonés par désamination nitreuse, mise en évidence par Demjanov [38] et Wallach [149] elle a été reprise plus tard par Godechot et Mousseron [63] puis par Tiffeneau [138]. Goldberg et Monier [64] ont été les premiers à appliquer cette réaction aux stéroïdes : la désamination nitreuse du produit d'hydrogénation (a) de « l'androstérone cyanhydrine », fig. 51, conduit à l'oxo-17a hydroxy-3α D-homo (5α) androstane (b).



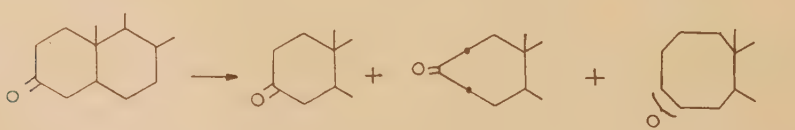
(a) (b) (c)

Fig. 51

Wendler et Taub [151] ont montré que la réaction est indépendante de la configuration du groupe aminométhylénique sur le carbone 17 et que dans chaque cas il se forme deux D-homo stéroïdes oxygénés sur le noyau D, l'un en 17a, l'autre en 17 : formules (b) et (c), fig. 51.

— Les acétyl-17β hydroxy-17α et leurs isomères les acétyls-17α hydroxy-17β stéroïdes se réarrangent en isomères polysubstitués sur un cycle D à six éléments [152] et [88].

— Le diazométhane n'a pas été utilisé à notre connaissance pour accroître le cycle D mais Norman [113] l'a utilisé pour préparer des composés A-homo. Cette réaction conduit à un mélange complexe :



50 % 10 % 5 %

Fig. 52

Enfin les séquences employées par JOHNSON [82] [113] qui mettent en jeu l'ouverture du cycle D en séco-acide-16-17, suivi de la réaction d'ARNDT-EISTER sur ce composé et de la pyrolyse du nouveau diacide obtenu conduisent à un cycle D à six carbones possédant un carbonyle en 17.

Mais aucune de ces voies d'accès au D-homo stéroïde qui comptent parmi les principales, n'est satisfaisante pour l'approche de la structure envisagée (b), fig. 50.

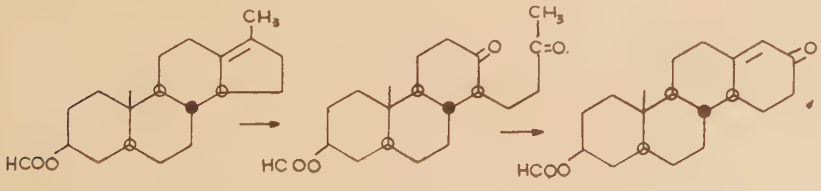
La seule méthode qui nous ait permis d'effectuer en partie les transformations proposées avec un minimum d'étapes fait appel à la dégradation du cycle D d'un « pseudo stéroïde » et à sa reconstitution, selon une voie établie par KAGI et MIESCHER [104].

Travaux de Kägi et Miescher

Lors de l'étude de la bromation de la testostérone et de l'épitestostérone, ces auteurs [85] ont remarqué que dans les conditions de la réaction, l'épitestostérone donnait lieu à une coloration prononcée. Des investigations ultérieures ont montré que l'*épitestostérone* est d'abord déshydratée pour donner un *composé insaturé* qui est transformé, par le brome ou l'anhydride acétique et un acide minéral, en un pigment bleu violacé. Par la suite, on devait montrer que cette réaction colorée pouvait servir à caractériser les hydroxy-17α stéroïdes.

La liaison éthylénique du composé insaturé formé intermédiairement n'est pas située entre les carbones 16 et 17 : la position de cette double liaison a été étudiée sur le dérivé préparé par déshydratation formique de l'androstane-3α 17α diol [104] ; le produit obtenu dans ce cas est le formyloxy-3α méthyl-17 18-nor (5α) androstène-13-(17 a) : (a) fig. 53, comme le prouve l'ozonisation en dicétone (b) suivie de cyclisation en (c), dont la structure D-homo est établie par déshydrogénation en chrysène.

KAGI et MIESCHER ont appelé les composés possédant un noyau D analogue à celui de (a), fig. 53, les « pseudo-stéroïdes ».



(a) (b) (c)

FIG. 53

Le rapprochement de (b), fig. 50, avec les cycles C et D de (c), fig. 53, met en évidence le parti que l'on pouvait tirer de cette suite de réactions. En outre la réduction de Birch sur un composé du type (c) conduit à une jonction trans des cycles C et D [9], fig. 54.

FIG. 54

Préparation des hydroxy-17α stéroïdes

Le problème qui s'est posé alors est celui de l'obtention des 17α stéroïdes de départ.

En dépit de multiples essais nous n'avons pu obtenir avec un rendement convenable les 17α stéroïdes à partir de composés 17β hydroxylés ou carbonylés seuls facilement accessibles. L'attaque des oxo-17 stéroïdes exclusivement par le côté α de la molécule [50] entraîne la formation dans une proportion de 95 % du dérivé hydroxy-17β. La réduction des cétones stéroïdes en C_{17} n'est donc pas applicable. Les autres méthodes, inversion de WALDEN sur le 17β tosylate [133] [97], oxydation perbenzoïque des 17 iso-prégnane [61] [19], hydrolyse des benzoates, hexahydrobenzoates ou xanthates [118] [85], sont d'un très mauvais rendement, jamais supérieur à 5 %. La seule méthode qui permette l'obtention d'un pourcentage plus important nous paraît être la méthode de ROSENKRANZ [127] qui utilise les acides : Δ^{16} (^{17}) 17 carboxyliques, [129] [22] obtenus par déshydratation de la cyanhydrine de l'acétoxy déhydroépiandrostérone. La décarboxylation de l'acide correspondant conduit au composé éthylénique qui est transformé en époxyde dont l'ouverture par l'hydrure d'aluminium et de lithium fournit le dérivé hydroxy-17α.

Autres méthodes d'obtention des « pseudo-stéroïdes ».

Les difficultés rencontrées dans ces différentes voies nous ont conduit à chercher une méthode de préparation des « pseudo-stéroïdes » n'utilisant pas les hydroxy-17α stéroïdes comme produits de départ. La littérature fournit un petit nombre de méthodes que nous allons résumer.

1° *A partir des tosyloxy-17β stéroïdes.*

— ELKS et SHOPEE ont étudié l'épimérisation par inversion de WALDEN des tosyloxy-17β stéroïdes : ils ont noté que l'acétolyse du tosyloxy-17β (5α) androstane conduit avec un très faible rendement :

(5 %) à l'épimère attendu, et fournit essentiellement un mélange de carbures incristallisables pour lesquels ils proposent soit une structure Δ^{16} soit une structure « pseudo-stéroïde ».

— Rosenkranz en 1955 [127] reprend la même réaction et obtient presque exclusivement un carbure qu'il considère comme un « pseudo-stéroïde » et seulement 5 % de dérivé 17α hydroxylé.

— Madaeva [98] en 1957 confirme la structure « pseudo-stéroïde » pour les composés éthyléniques obtenus par solvolyse des tosyloxy-17β stéroïdes.

2° *A partir des hydroxy-17β stéroïdes.*

— Récemment Tyner et Johns [77] ont obtenu des pseudo-stéroïdes à partir des alcools 17β, sous l'action de l'acide borique, mais le protocole expérimental n'est pas indiqué.

3° *A partir des composés halogénés en* 17.

Ce type de réaction a été effectué par Westphal [154], Wieland [156] et Miescher [104] (il se forme des quantités importantes de l'isomère $\Delta^{13(14)}$, fig. 49) et dans des conditions différentes par Cohen et Cook [26].

4° *A partir de composés substitués en* 17 *par une chaîne carbonée.*

Il faut enfin signaler que des réarrangements conduisant aux « pseudo-stéroïdes » sont décrits par Heussler [71], Herzog [70], Hirschman [73] et Wendler [153].

Mécanisme de ces réactions. — Il est probable que le mécanisme réactionnel procède par réarrangement de Wagner-Meerwein schématisé dans la figure 55. Dans tous les cas, la première étape conduit au carbo-cation (a), fig. 55, qui se réarrange pour donner (b). L'élimination du proton en 17 conduit au « pseudo-stéroïde » (c).

Fig. 55

II — TRAVAUX PERSONNELS

Sur la base des résultats recueillis dans la littérature nous nous sommes proposé de réaliser la suite de réactions ci-dessous :

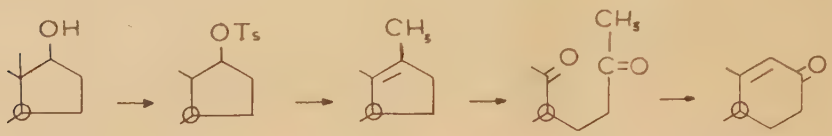


FIG. 56

A) **Préparation des « pseudo-stéroïdes ».**

Nous avons préparé quatre « pseudo-stéroïdes » à partir des quatre alcools suivants (tableau E) :

— l'hydroxy-17β (5α) androstane (LXX) ;
— l'hydroxy-17β oxo-3 androstène 4 (testostésone) (LXXIII) ;
— l'hydroxy-17β oxo-3 (5α) androstane (LXXVI) ;
— l'hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane (LXXXII).

La solvolyse des tosylates correspondants a été réalisée par l'acétate de potassium en solution dans l'acide acétique. Un composé éthylénique se forme dans tous les cas. Seuls ont été obtenus cristallisés (par addition de 5% d'eau au système réactionnel) les composés éthyléniques résultant de la solvolyse de (LXXIV) et (LXXVII).

L'étude polarimétrique des éluats de la chromatographie sur alumine met en évidence une croissance continue du pouvoir rotatoire quand la polarité du solvant d'élution augmente. Ceci montre que l'on a affaire à une mélange d'au moins deux constituants : la difficulté de leur séparation nous a conduit à effectuer la suite des réactions sur ce mélange. Les résultats obtenus ont prouvé que ce mélange était constitué *essentiellement par le pseudo-stéroïde*, l'autre constituant étant probablement l'isomère $\Delta^{13-(14)}$, fig. 57, décrit par WIELAND [156] et MIESCHER [104].

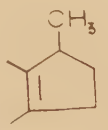


FIG. 57

B) **Caractères analytiques des pseudo-stéroïdes :**

Les quatre « pseudo-stéroïdes » préparés présentent un test positif intense au tétranitrométhane et au réactif de KÄGI, MIESCHER [85]. Les points de fusion (pris en capillaire sans correction) et le pouvoir rotatoire (dans le chloroforme à 25°) sont indiqués dans la figure 58.

	Tosylate	pseudo	18-nor D homo
hydroxy-17β (5α) androstane	(LXXI) F = 138-9° α = 0°	(LXXII) huile α = —30°	pas préparé
hydroxy-17β oxo-3 androstène-4	(LXXIV) F = 167-8° α = +53°	(LXXV) F = 164-8° α = +83°	pas préparé
hydroxy-17β oxo-3 (5α) androstane	(LXXVII) F = 177-8° α = +7°	(LXXVIII) F = 135-40° α = —8°	(LXXX) F = 188-9° α = —33°
hydroxy-17β oxo-3 méthyl-5β A-nor androstane	(LXXXIII) F = 124-5° α = +30°	(LXXXIV) huile α = +55°	(LXXXVI) F = 167-8° α = +0°5

FIG. 58

N. B. — Le seul « pseudo stéroïde » mentionné ici et décrit dans la littérature est le méthyl-17 (5α) androstène-13 (—17) [133].

— Les pouvoirs rotatoires *spécifiques* indiqués sont pris à 20° et pour la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

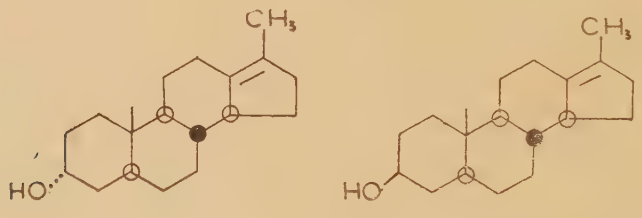
L'étude spectrométrique infra-rouge n'apporte aucun renseignement sur la structure du noyau D : l'absorption due à la vibration de valence C = C est très difficile à mettre en évidence à cause de sa faible intensité [15].

REMARQUE : des essais de purification ont porté spécialement sur l'oxo-3 méthyl-17 18-nor (5α) androstène-13(-17) (LXXVIII). La chromatographie sur alumine Merck activité 3, suivie de plusieurs recristallisations dans le méthanol permet d'isoler (LXXVIII), F = 130-135°, que l'on peut considérer comme pur et qui présente cependant un spectre de R.N.M. très complexe et ininterprétable.

La réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium de ce composé conduit à un mélange d'alcools d'où l'on isole successivement par chromatographie :

1. un alcool élué par le mélange éther de pétrole-1 benzène-9 F = 127-128°, α_D = —28°. La position dans l'I.R. de la bande d'absorption du groupe hydroxylé [997 et 1022 cm^{-1} (KBr)] et l'ordre d'élution par rapport à l'autre isomère nous ont permis de lui attribuer la formule de l'hydroxy-3α méthyl-17 18-nor (5α) androstène-13 (-17) (a), fig. 59 ;

2. un alcool élué par le benzène pur. Cet alcool n'a pas pu être isolé à l'état pur (F = 90-95°), il est précipitable par la digitonine et présente une bande d'absorption dans l'infra-rouge à 1035 cm^{-1} (KBr). Ces deux éléments sont en faveur de l'hydroxy-3β méthyl-17 18-nor (5α) androstène-13(-17) (b), fig. 59. Cet alcool est décrit par Miescher et Kägi comme fondant à 114-116°.



(a) (b)

Fig. 59

c) Crotonisation du produit d'ouverture par ozonolyse des « pseudo-stéroïdes » [36 bis].

Ces réactions ont été effectuées seulement sur 2 des pseudo-stéroïdes obtenus précédemment : le méthyl-17 oxo-3 18-nor (5α) androstène-13(-17) (LXXVIII) et le diméthyl-5β-17 oxo-3 18-A-bisnor androstène-13(-17) (LXXXIV).

L'ozonolyse dans le système méthanol-chlorure de méthylène à —20°, suivie de décomposition de l'ozonide par le zinc acétique, conduit dans chaque cas à des composés huileux que nous n'avons pas isolés à l'état cristallisé et dont le spectre infra-rouge montre la présence de plusieurs bandes carbonyles : le γ-oxo butyl-1 dioxo-2-7 méthyl-13 perhydrophénanthrène (LXXIX) absorbe dans l'I.R. à 1710 et 1740 cm^{-1} avec un épaulement à 1735 cm^{-1} $CHCl_3$; le γ-oxo butyl-1 dioxo-2-7 diméthyl-13-14 8-nor perhydrophénanthrène (LXXXV) présente une bande large non résolue entre 1715 et 1730 cm^{-1} ($CHCl_3$). Ces polycétones ont été soumises à la cyclisation sans purification.

Les premiers essais de crotonisation ont été effectués avec le système potasse-eau, en milieu hétérogène. Ils ont conduit au produit de cyclisation dans le cas de (LXXIX) uniquement.

Dans le cas de (LXXXV) ce fut un échec, dû très probablement à l'instabilité de la tricétone vis-à-vis des réactifs basiques. Parmi les nombreux types de crotonisation envisagés (cf. p. 29) celui qui a donné les meilleurs résultats est le système toluène-acide paratoluène sulfonique.

La cyclisation dans ces conditions du γ-oxo butyl-1 dioxo-2-7 méthyl-13 perhydrophénanthrène (LXXIX) conduit à un mélange. La chromatographie sur plaque des produits bruts de la réaction met en évidence plusieurs produits de R_F = 0,39 et 0,20 (système de migration acétate d'éthyle-12 toluène-9). La chromatographie sur colonne d'alumine permet d'en isoler deux à l'état cristallisé : le premier est élué par le mélange benzène-8 pentane-2, il correspond au composé de R_F = 0,39. Il est isolé avec un rendement de 4 %. Sa nature n'a pas été élucidée. Le second est élué par le mélange benzène-9 éther sulfurique-1 avec un rendement de 40 %, il correspond au composé de R_F = 0,20, c'est le dioxo-3-17 18-nor D-homo (5α) androstène-13(-17a) (LXXX) [F = 188-189°, α_D = —33° ; $\lambda_{max.}^{alcool}$ = 245 mμ, ε = 18.000]. Spectre infra-rouge n° 1, fig. 60, dichrogramme, fig. 63.

La cyclisation dans des conditions identiques du γ-oxo-butyl-1 dioxo-2,7 diméthyl-13-14 8-nor perhydrophénanthrène (LXXXV) conduit également à un mélange dont la chromatographie sur plaque met en évidence plusieurs composants R_F = 0,25 et 0,45. La chromatographie sur colonne d'alumine permet d'isoler un seul produit à l'état cristallisé, qui correspond au composé de R_F = 0,25. Ce composé est le dioxo-3-17 méthyl-5β 18-A-bisnor D-homo androstène 13(-17a) [F = 167-168°, α_D = +0,5°, $\lambda_{max.}^{alcool}$ = 245 mμ, ε = 18.000]. Spectre infra-rouge n° 2, fig. 60. Dichrogramme fig. 63.

La déshydrogénation du dioxo-3-17 18-nor D-homo (5α) androstène-13(-17) (LXXX) par le sélénium conduit au chrysène, ce qui conjointement aux caractères analytiques établit la structure attribuée à ce composé.

d) Etude des caractères analytiques de (LXXX) et de (LXXXVI) et détermination de leurs structures.

1. *Les points de fusion et les pouvoirs rotatoires* pris dans les conditions déjà mentionnées sont donnés dans le tableau de la fig. 58, à côté de ceux des composés de départ.

2. *Les spectres ultraviolets* de (LXXX) et (LXXXVI) sont superposables. Le maximum se situe à 245 mμ avec un ε de 18.000. Ce résultat est en accord avec la nature attribuée à la cétone α-éthylénique, rappelons que pour la testostérone le maximum est à 241 mμ avec un ε de 16,600.

3. *Les spectres infra-rouges* : ils sont donnés dans la fig. 60. Le spectre n° 1 présente les bandes caractéristiques d'un composé possédant deux fonctions carbonylées dont l'une est α-éthylénique ; les bandes d'absorption se situent respectivement à 1714-1665 et 1626 cm^{-1}.

Le spectre n° 2 montre aussi les bandes caractéristiques d'un composé dicarbonylé dont une des cétones est α-éthylénique, les bandes d'absorption se situent à 1744-1665 et 1626 cm^{-1}.

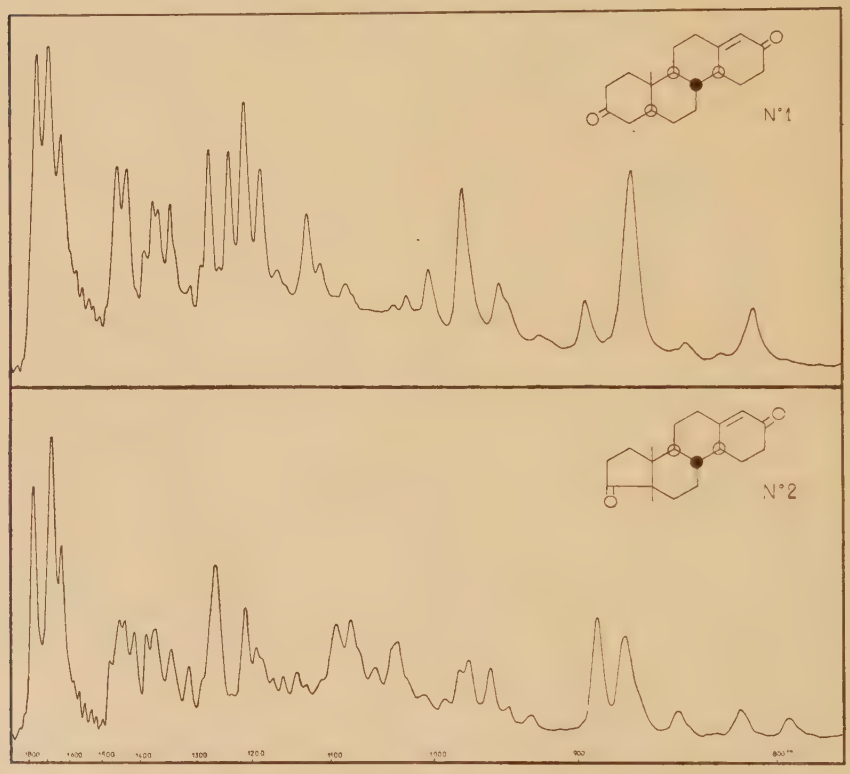


FIG. 60

Spectres I.R. : enregistrements effectués en KBr avec un Perkin-Elmer 13 muni d'un prisme de ClNa. Concentration : $1,2.10^{-3}$ M/100 g.

4. *Les courbes d'absorption dichroïque* des composés polycarbonylés ne se prêtent pas à une interprétation directe [93] [94].

VELLUZ et LEGRAND classent les dicétostéroïdes en trois groupes [147]. Selon la position relative des groupes carbonylés sur la molécule, le dichroïsme global est soit sans rapport avec chacun des di-

chroïsmes élémentaires, si les deux cétones sont très rapprochées (exemple : dioxo-11-12 stéroïdes) ; soit la somme de ces dichroïsmes si les deux cétones sont suffisamment éloignées pour qu'il n'y ait pas d'interaction entre elles (exemple : Δ^4 dioxo-3-17 stéroïdes) ; soit enfin dans un grand nombre de cas, la somme de ces absorptions dichroïques élémentaires, avec des modifications relatives à l'*intensité* de chacune d'elles (exemple : les (5α) dioxo-3-17 ou les Δ^4 dioxo-3-20 stéroïdes).

Dans le cas actuel *l'éloignement* des deux carbonyles et la *conformation* de la molécule permettent de prévoir que leurs effets seront *purement additifs*.

L'absorption dichroïque de chacun des chromophores étant connue, la vérification de la règle d'additivité constitue une preuve de la structure du composé dicarbonylé.

Le dioxo-3-17 méthyl-5β D-homo 18-A-bisnor androstène-13 (-17a) (LXXXVI) et le dioxo-3-17 D-homo 18-nor (5α) androstène 13(-17a) (LXXX) mettent en jeu les trois chromophores suivants.

1. Un carbonyle α-éthylénique, appartenant à un cycle à six éléments. Nous reproduisons sur la figure 61 les deux dichrogrammes (a) et (a') obtenus avec deux cétones α-éthyléniques (*) [(a') : 19-nor

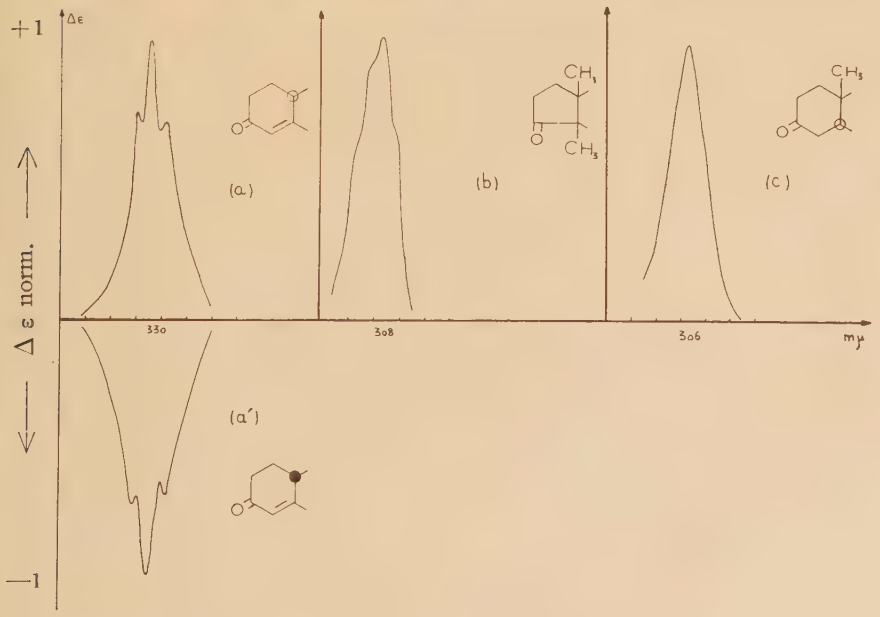


FIG. 61

(*) Tracés fournis par M. LEGRAND et MATHIEU.

testostérone et (a) : hydroxy-3β oxo-17 D-homo 18-Nor (5α) androstène 13(-17)] ayant une configuration antipodale au voisinage immédiat du chromophore. L'aspect en miroir de ces deux courbes montre encore l'effet de la configuration sur l'absorption dichroïque (cet exemple a déjà été signalé page 32).

2. Le carbonyle 3, appartenant à un cycle A-nor méthyl-5β, A-B cis : courbe (b), fig. 61.

3. Le carbonyle 3, appartenant à un cycle A à six carbones, jonction A-B trans : courbe (c), fig. 61.

Absorption dichroïque du dioxo-3-17 méthyl-5β 18-a-bis nor D-homo androstène-13(-17a) (LXXXVI). — Seule l'addition de la contribution des chromophores correspondant aux courbes (a) et (b) fig. 61, rend compte du dichroïsme positif intense de (LXXXVI). La courbe ainsi calculée (en pointillés) est superposable à la courbe expérimentale ; les absorptions dichroïques élémentaires sont *purement* additives : fig. 62. Ceci confirme la structure proposée pour (LXXXVI).

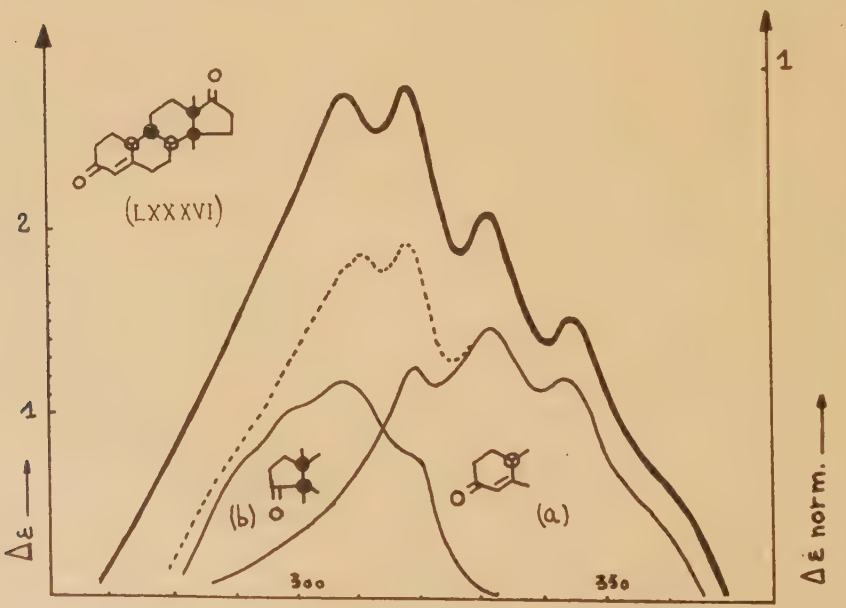


Fig. 62

$\Delta\varepsilon_{307} = +2{,}070$ $\Delta\varepsilon_{331} = +1{,}575$ —, *Oxo-3 A-nor* $\Delta\varepsilon_{295} = +1{,}155$
$\Delta\varepsilon_{318} = +2{,}075$ $\Delta\varepsilon_{344} = +1{,}199$ —, *Oxo-3 ène-4* $\Delta\varepsilon_{334} = +1{,}506$

Absorption dichroïque du dioxo-3-17 18-nor D-homo (5α) androstène-13(-17a) (LXXX). Le dichroïsme positif intense de ce composé ne peut être interprété que par l'addition des contributions des chromophores correspondant aux courbes (a) et (c), fig. 61. La courbe ainsi calculée (en pointillés) est superposable à la courbe expérimentale ; les absorptions dichroïques élémentaires sont ici encore *purement* additives : fig. 63. Ceci confirme la structure proposée pour (LXXX).

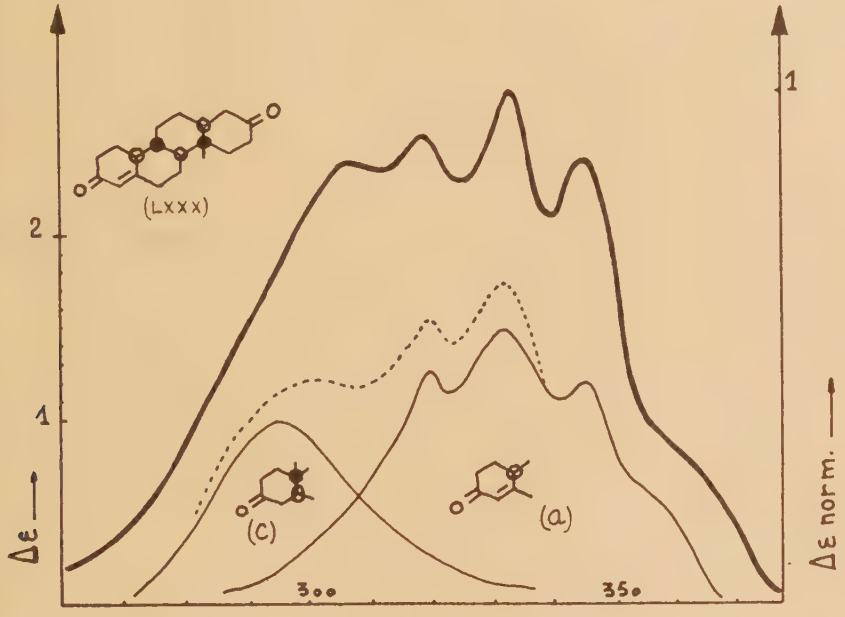


Fig. 63

$\Delta\varepsilon_{306} = +1{,}408$ $\Delta\varepsilon_{331} = +1{,}596$ —, *Oxo*-3 *A/B cis* $\Delta\varepsilon_{295} = +1{,}000$
$\Delta\varepsilon_{318} = +1{,}493$ $\Delta\varepsilon_{344} = +1{,}274$ —, *Oxo*-3 *ène*-4 $\Delta\varepsilon_{334} = +1{,}505$

PARTIE EXPÉRIMENTALE

INDICATIONS GÉNÉRALES

Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur une quantité d'alumine (Merck activité 3) comprise entre 30 et 50 fois le poids de l'échantillon chromatographié.

Les chromatographies sur plaque sont faites sur une couche mince de Kieselgel G. Le solvant de migration est indiqué pour chaque chromatogramme. La révélation se fait par pulvérisation d'une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme et chauffage dix minutes à 80°.

Les pouvoirs rotatoires sont pris dans le chloroforme à 20° (sauf indication contraire) et pour une longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium. Les pouvoirs rotatoires spécifiques sont désignés par les lettres α_D.

Les points de fusion sont pris en capillaire de verre et corrigés.

Le terme « processus habituel » relatif au traitement des solutions (benzéniques, chloroformiques ou éthérées) obtenues après extraction des composés organiques du milieu réactionnel, implique le protocole suivant : on lave la phase organique à l'eau, on ajoute éventuellement une solution acide ou basique pour atteindre un pH de 7, on sèche sur « Sikkon », on filtre et on chasse le solvant sous vide.

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été réalisés grâce à M. le Professeur Jacquier qui a bien voulu mettre à notre disposition un spectrophotomètre Perkin Elmer 127 (Infra-Cord), à M. le Professeur Agrégé Weinman du Laboratoire de Chimie Physique Biologique, Service du Professeur Javle, qui nous a fourni de nombreux enregistrements effectués sur un spectrophotomètre Perkin Elmer type 13 (utilisant soit un prisme de ClNa, soit un prisme de KBr), grâce enfin à Mme Laffite du Laboratoire de spectrophotométrie infra-rouge de l'E.N.S.C. de Montpellier.

Les enregistrements de Résonance Nucléaire Magnétique ont été effectués par les soins de M. WYLDE du laboratoire de Résonance Nucléaire Magnétique de l'E.N.S.C. de Montpellier.

Les courbes de dispersion rotatoire ont été effectuées sur appareil Rudolf dans les Services du Professeur KLYNE et du Professeur OURISSON.

Les spectres d'absorptions dichroïques obtenus avec le dichrographe Roussel-Jouan, nous ont été fournis par les laboratoires du Professeur OURISSON et ceux du département de Chimie théorique du Centre de Recherches Roussel-Uclaf (MM. LEGRAND et MATHIEU).

Les micro-analyses ont été faites par les soins de M. LAFFITE au laboratoire de l'E.N.S.C. de Montpellier.

Nous exprimons ici notre vive reconnaissance à tous ceux qui ont participé à ces nombreuses déterminations spectrales, et analytiques, et qui nous ont permis par leurs utiles suggestions d'éclaircir de nombreux problèmes.

CHAPITRE PREMIER

A-NOR STÉROÏDES

I — ACTION D'UN MAGNÉSIEN SUR UNE α-HALOGÉNOCÉTONE.

Bromo-2 α acétoxy-17 β oxo-3 (5 α) androstane (II).

Il est préparé selon la technique de BUTENANDT et WOLFF [18].

F = 177-8° (éther-méthanol) ; $\alpha_D = +35°$

Action du bromure de méthyl magnésium sur le bromo-2 α acétoxy-17 β oxo-3 (5 α) androstane (II) : **acétyl-2 α acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstane** (III).

Le mode opératoire est calqué sur celui utilisé par CRASTES DE PAULET [32] en série cholestane. Une solution de bromo-2 α oxo-3 acétoxy-17 β (5 α) androstane (II) (5 g) dans l'éther anhydre (500 ml) est ajoutée par petites fractions à une solution préparée extemporanément de bromure de méthyl-magnésium. Le magnésien est utilisé en léger excès (20 %) par rapport à la bromocétone. Le mélange est maintenu à reflux avec agitation magnétique pendant une heure. L'éther est ensuite distillé lentement jusqu'à réduction au 1/10e du volume total on ajoute 100 ml de benzène anhydre et on distille les derniers ml d'éther restant avec quelques ml de benzène. On ajoute enfin 100 ml de benzène anhydre et on maintient le reflux avec agitation magnétique pendant seize heures. Après refroidissement et décomposition par l'acide sulfurique 10 % glacé, les produits sont extraits au benzène (deux fois 150 ml). La phase organique est traitée selon le processus habituel. On obtient un résidu de 4,500 g qui est acétylé dans l'anhydride acétique à reflux pendant une heure. Après décomposition de l'anhydride acétique extraction à l'éther

selon le processus habituel, on recueille 3,5 g d'huile colorée en brun que l'on chromatographie sur colonne d'alumine Merck activité 3 (tableau ci-dessous).

Fractions	Solvants d'élution	Produit élué
1 à 4	Pentane	Huile incolore T.N.M. > 0 (0,8 g) cristallisé dans le méthanol
5 à 10	Pentane-1 benzène-9	huile incolore T.N.M. > 0 D.N.P. > 0 (1 g) cristallisé dans le méthanol
11 à 25	Pentane-5 benzène-5	cristaux D.N.P. > 0 (1,3 g)
26 à 30	Benzène-8 éther-2	huile jaune (0,3 g)

Fractions 1 *à* 4 : elles sont constituées par un mélange de carbures inséparables en chromatographie sur plaque en utilisant comme solvant de migration le benzène. Après plusieurs recristallisations dans l'éther-hexane on isole un carbure non identifié, différent de l'acétoxy-17 β méthyl-3 (5 α) androstène-2 (XXIII) et de l'alcool correspondant. Ses caractères analytiques sont les suivants :

F = 165-166°

Chromatographie sur plaque : R_F = 0,66 (solvant de migration : benzène). Spectre I.R. pas de bande caractéristique du groupe méthylène (CS_2).

Fractions 11 *à* 25 : réunies et recristallisées dans le système éther-pentane elles fournissent 500 mg d'acétyl-2 α acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstane (III).

F = 119-20° (méthanol aqueux) ; α_D = +8,5°

Analyse $C_{22}H_{35}O_3$

	C %	H %
Trouvé :	76,23	10,01
Calculé :	76,03	10,15

Spectre I.R. : n° 1, fig. 12 ν (> C=O) 1710 cm^{-1} et 1738 cm^{-1}
ν (CH_3CO) 1357 cm^{-1} (KBr)

Spectre de R.N.M. : n° 1, fig. 13.

Dichrogramme (a), fig. 17.

Fractions 26 *à* 30 : elles sont constituées par un mélange de deux alcools isomères qui sont difficiles à séparer. Ils présentent, après saponification dans la potasse méthanolique à reflux pendant 30 minutes, les mêmes R_F en chromatographie sur plaque que le dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 α) androstane (XXI) et le dihydroxy-3 β-17 β méthyl-3 α (5 α) androstane (XXII), solvant de migration benzène-35 éther éthylique-65. Ils n'ont pu être séparés en chromatographie sur colonne en raison de la faible quantité du mélange dont nous disposions.

Diacétoxy-2 α-17 β A-nor (5 α) androstane (XVI).

1. *Par oxydation perbenzoïque de l'acétyl A-nor cétone* (III) : 300 mg de (III) sont dissous dans le minimum de chloroforme et ajoutés à une solution

chloroformique d'acide perbenzoïque à 5 % (en excès de 20 % sur la quantité stœchiométrique). Le mélange est abandonné huit jours à 20°. On ajoute alors 50 ml d'eau et 50 ml d'éther. La phase organique est lavée au carbonate de sodium puis traitée selon le processus habituel. Le résidu est repris dans 50 ml de benzène et filtré sur alumine. Le solvant est éliminé, la recristallisation dans le méthanol-eau fournit le diacétoxy-2 α-17 β A-nor (5 α) androstane.

F = 131-2° (méthanol) ; α_D = —2°,5

Spectre I.R. : ν (> C=O ester) : 1740 cm^{-1} ;
ν (C-O-C) 1200 à 1300 cm^{-1} ($CHCl_3$).

2. *Par acétylation de* (XV) : l'acétylation de (XV) dans l'anhydride acétique à reflux conduit à un composé dont les caractères analytiques sont identiques à ceux de (XVI). On ne note pas d'abaissement du point de fusion mélangé.

Acétoxy-17 β seco-2-3 (5 α) androstane dioïque (XI).

Il est préparé selon la technique décrite par Rull et Ourisson [128] par oxydation chromique dans l'acide acétique à 50° de l'oxo-3 acétoxy-17 β (5 α) androstane.

F = 225-26° (acide acétique-eau).

Oxo-2 acétoxy-17 β (5 α) androstane (XII) [137].

La pyrolyse de (XI) selon une technique identique à celle utilisée par Rull et Ourisson [128] conduit à la A-nor cétone (XII).

F = 114-5° (méthanol aqueux) ; α_D = +166°.

Dihydroxy-2 β-17 β A-nor (5 α) androstane (XIII).

A une suspension de 500 mg d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute, par petites fractions une solution de 500 mg de cétone (XII) dans 50 ml d'éther anhydre. Le mélange est maintenu à reflux avec agitation magnétique pendant deux heures. Après refroidissement l'agitation est maintenue vingt heures. On ajoute alors 1 ml d'eau et 40 ml d'acide sulfurique 10 % glacé. Les produits sont ensuite extraits à l'éther. La phase organique est traitée selon le processus habituel. La chromatographie du résidu sur alumine Merck activité 3 permet de séparer le dihydroxy-2 β-17 β A-nor (5 α) androstane (XIII) de son isomère hydroxylé en 2 α présent en petite quantité.

F = 204-206° (méthanol aqueux) ; α_D = +1°

Diacétoxy-2 β-17 β A-nor (5 α) androstane (XIV).

L'acétylation de (XIII) dans l'anhydride acétique à reflux pendant une heure conduit au diester (XIV).

F = 152-4° (méthanol) ; α_D = +4°

Spectre I.R. : ν (> C=O ester) : 1740 cm^{-1} ;
ν (C-O-C) 1200 à 1300 cm^{-1} ($CHCl_3$).

Dihydroxy-2 α-17 β A-nor (5 α) androstane (XV).

1. *A partir de la cétone* (XII) : 800 mg de la cétone (XII) sont dissous dans 10 ml d'alcool isopropylique anhydre. On ajoute 1 g environ d'isopropylate d'aluminium distillé et en surfusion. On porte à reflux douze heures.

Après refroidissement on décompose par l'acide chlorhydrique à 10 % glacé. On extrait à l'éther. La couche organique est traitée selon le processus habituel. On recueille un résidu de 650 mg. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 permet de séparer l'isomère hydroxylé en 2 β (XIII) (élué par le mélange benzène-éther 8/2) du dihydroxy-2 α-17 β A-nor (5 α) androstane (XV) (élué par le mélange benzène-éther 5/5).

F = 160-164° (méthanol-eau) ; α_D = +8°.

2. *A partir du diester* (XVI) : par saponification dans la potasse méthanolique à 2 %. On ne note pas d'abaissement du point de fusion du mélange avec la cétone F = 160-164°.

Oxo-2 hydroxy-17 β A-nor (5 α) androstane (XVII) [128].

Il est obtenu par saponification de l'ester (XII) dans la potasse méthanolique à 2 %.

F = 195-7° (méthanol aqueux) ; α_D = +195°.

Dioxo-3-17 A-nor (5 α) androstane (XVIII).

1. *Par oxydation du diol* (XV) : à une solution de 500 mg de (XV) dans 5 ml d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte une solution préparée extemporanément de 500 mg d'anhydride chromique dans 5 ml d'acide acétique. Cette solution est abandonnée une heure à 20° avec agitation magnétique. On ajoute alors 50 ml d'eau et on extrait à l'éther. L'éther est traité selon le processus habituel. On recueille un résidu de 300 mg qui après filtration sur alumine dans le benzène et recristallisation dans le méthanol-eau permet d'obtenir 150 mg de dioxo-3-17 A-nor (5 α) androstane (XVIII).

F = 164-6° (méthanol aqueux) ; α_D = +253°

Spectre I.R. : ν (carbonyle 3 et 17) : 1738 cm^{-1} ($CHCl_3$)

2. *Par oxydation de l'olone* (XII) : l'oxydation est conduite dans des conditions absolument analogues à celles décrites précédemment. L'opération est effectuée sur 500 mg de (XII) et conduit à 180 mg d'un composé absolument identique au dioxo-3-17 A-nor (5 α) androstane (XVIII).

Bromo-4 β acétoxy-17 β oxo-3 (5 β) androstane (V).

Il a été préparé selon la technique de Fieser et Dominguez [55].

F = 174-5° (éther-méthanol) ; α_D = +45°

Action du bromure de méthyl magnésium sur le bromo-4 β oxo-3 acétoxy-17 β (5 β) androstane (V) : **acétyl-3 β acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstane** (VI).

Cette réaction a été faite selon une technique **absolument identique** à celle décrite pour l'action du bromure de méthyl magnésium sur le bromo-2 α oxo-3 acétoxy-17 β (5 α) androstane (II), sans acétylation des produits de la réaction. A partir de 3 g de (V) nous avons récupéré 2,2 g d'une huile que l'on a chromatographiée (tableau ci-contre).

Fractions	Solvants d'élution	Produits élués	
1 à 4	Pentane-8 benzène-2 ...	huile T.N.M. >0	200 mg
5 à 10 ...	Benzène	cristaux D.N.P. >0	600 mg
11 à 14 ...	Benzène-9 Ether-1	huile D.N.P. >0	200 mg
15 à 20 ...	Benzène-8 Ether-2	huile — cristaux Br >0	100 mg
21 à 30 ...	Benzène-5 Ether-5	huile Br >0	300 mg
31 à 35 ...	Ether	huile	800 mg
36 à 38 ...	Ether-8 Méthanol-2 ...	huile cristallisée dans pentane	200 mg

Fractions 1 *à* 4 : elles sont constituées par un mélange de composés éthyléniques qui montrent un test positif au T.N.M. et un R_F identique (après acétylation) à celui de l'acétyl-17 β méthyl-2 androstène (XXX). Des essais de purification ne nous ont pas permis d'obtenir une produit cristallisé.

Fractions 5 *à* 10 : elles sont réunies et acétylées dans l'anhydride acétique à reflux pendant une heure. L'extraction à l'éther suivie du traitement habituel fournit un résidu qui après filtration sur alumine et recristallisation dans éther-pentane conduit à 300 mg d'acétyl-3 β acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstane (VI).

F = 129-30° (méthanol aqueux) ; $\alpha_D = +55°$

Analyse : $C_{22}H_{35}O_3$

Trouvé :	% 75,80	H %	10,20
Calculé :	76,03		10,15

Spectre I.R. n° 4, fig. 12 : ν (>C—O) 1710 cm^{-1} et 1735 cm^{-1}
ν (CH_3CO) 1357 cm^{-1} (KBr)

Spectre de R.N.M. n° 4, fig. 13

Dichrogramme (c), fig. 17.

Fractions 15 *à* 20 : elles sont constituées par un mélange de l'acétyl A-nor stéroïde contenu dans les fractions 5 à 10 et d'un composé bromé qui est probablement le méthyl-3 α dihydroxy-3 β-17 β bromo-4 β (5 β) androstane qui a été isolé à l'état cristallisé.

F = 195-6° (méthanol aqueux)

Fractions 36 *à* 38 : réunies et recristallisées dans le mélange méthanol-eau on recueille 50 mg de dihydroxy-3 β-17 β méthyl-3 α (5 β) androstane impur.

F = 194-7° (méthanol aqueux)

Fractions 31 *à* 35 : elles sont constituées par un mélange des alcools (XXVIII) et (XXIX) que nous n'avons pas séparés.

II - CROTONISATION DE PRODUITS D'OUVERTURE DU NOYAU A.

Dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 α) androstane (XXI). **Dihydroxy-3 β -17 β méthyl-3 α (5 α) androstane** (XXII) :

5 g d'oxo-3 hydroxy-17 β (5 α) androstane dissous dans 200 ml d'éther anhydre sont ajoutés à une solution de bromure de méthylmagnésium (700 mg de magnésium et 1,7 ml de bromure de méthyle dans 10 ml d'éther anhydre). Le mélange est porté à l'ébullition à reflux deux heures. Après refroidissement on décompose par la glace et l'acide sulfurique à 10 %. On extrait à l'éther ; la phase organique est traitée selon le processus habituel. On recueille un résidu de 4,5 g cristallisé. La chromatographie sur plaque de 50 γ de ce résidu (couche mince de Kieselgel G Merck ; solvant de migration : benzène-35 éther sulfurique-65 ; révélation par pulvérisation d'une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme anhydre, et chauffage dix minutes à 80°) permet de mettre en évidence essentiellement deux composés polaires : (XXII) R_F = 0,36 et (XXI) R_F = 0,45. Par recristallisation du produit brut dans l'éther-hexane on recueille le dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 α) androstane (XXI) qui est formé à 70 %. Son R_F est de 0,45.

F = 165-7° (méthanol-aqueux) ; α_D = +10°

La chromatographie sur colonne d'alumine sépare les deux composants, le benzène-5 éther-5 élue le dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 α) androstane (XXI) qui correspond au produit de R_F = 0,45.

F = 169-70° (méthanol aqueux) ; α_D = +10°

Chromatogramme sur couche mince, fig. 11.

Le benzène-2 éther-8 élue le dihydroxy-3 β-17 β méthyl-3 α (5 α) androstane (XXII) qui correspond au composé de R_F = 0,36.

F = 194-5° (méthanol aqueux)

Chromatogramme sur couche mince, fig. 11.

Méthyl-3 acétoxy-17 β (5 α) androstène-2 (XXIII).

La déshydratation des alcools (XXI) et (XXII) a été effectuée séparément, elle conduit dans chaque cas au même carbure. Le diol est mis en solution dans 40 ml d'acide acétique et 30 ml d'anhydride acétique. On porte cette solution à reflux pendant quinze heures. Après évaporation des solvants sous vide, le résidu est repris par l'éther qui est traité selon le processus habituel. On recueille ainsi 3,8 g d'huile qui cristallise spontanément. On reprend par 100 ml de benzène et on filtre sur alumine Merck activité 3, la recristallisation dans le méthanol donne le méthyl-3 acétoxy-17 β (5 α) androstène 2 (XXIII). (Rendement 60 %).

F = 97-8° (méthanol) ; α_D = +48°

Spectre I.R. : Forte absorption dans l'infra-rouge à 790 cm^{-1} (CS_2).

Acétyl-3 acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstène-2 (XXV).

2 g de (XXIII) sont mis en solution dans 80 ml du mélange chlorure de méthylène-méthanol (proportions respectives 2/1). On refroidit à −15° et on fait passer un courant d'oxygène ozoné à 3 % pendant trente minutes. On ajoute alors une suspension de 1 g de Zn dans 5 ml d'acide acétique, on laisse au repos douze heures environ jusqu'à test négatif au papier iodo-amidonné. Les com-

posés organiques sont extraits à l'éther. La phase organique est traitée selon le processsus habituel. On obtient un résidu huileux incristallisable dont l'absorption infra-rouge révèle la présence de plusieurs carbonyles. Cette huile est directement soumise à la cyclisation : elle est dissoute dans 100 ml de toluène, on ajoute 320 mg d'acide paratoluènesulfonique. On chauffe à reflux deux heures sous azote. Après refroidissement on ajoute 200 ml d'éther, l'éther est traité selon le processus habituel. Après filtration sur alumine dans l'éther on recueille 800 ml d'huile brute colorée en brun. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 fournit 400 mg d'acétyl-3 acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstène-2 (XXV) élué au benzène.

F = 156-8° (éther-méthanol) ; α_D = +23°

Dichrogramme, fig. 17

Spectre I.R. : ν (cétone α-β-éthylénique) : 1680-1605 cm^{-1} ($CHCl_3$)
ν (>C=O ester) : 1715 cm^{-1} ($CHCl_3$)

Acétyl-3 α acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstane (XXVI).

On hydrogène dans le mélange acétate d'éthyle-2 éther-1 en présence de palladium sur charbon à 10 % pendant vingt heures. On sépare le catalyseur par filtration, on élimine le solvant et l'on filtre sur alumine dans le benzène Après élimination du solvant on recristallise dans le mélange méthanol-éther. On isole ainsi 100 mg d'acétyl-3 α acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstane (XXVI).

F = 144-5° (méthanol aqueux) ; α_D = —9°

Analyse : $C_{22}H_{35}O_3$

Trouvé :	C %	76,33	H %	10,35
Calculé :		76,03		10,15

Spectre I.R. n° 2, fig. 12 : ν (> C=O) 1710 cm^{-1} - 1720 cm^{-1}
ν (CH_3CO) 1357 cm^{-1} (KBr)

Spectre de R.N.M. n° 2, fig. 13.

Dichrogramme (b), fig. 17.

Dihydroxy-3 β-17 β méthyl-3 α (5 β) androstane (XXVIII).
Dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 β) androstane (XXIX).

L'action du bromure de méthyl magnésium sur l'acétoxy-17 β oxo-3 (5 β) androstane (5 g) (selon la technique identique à celle utilisée pour la réaction de GRIGNARD sur l'acétoxy-17 β oxo-3 (5 β) androstane) conduit à un mélange des alcools (XXVIII) 55 % et (XXIX) 45 %. Ils sont séparables par chromatographie sur plaque (couche mince de Kieselgel G, solvant de migration éther sulfurique-65 benzène-35 ; révélation par une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme et chauffage dix minutes à 80°) : (XXVIII) R_F = 0,52 et (XXIX) R_F = 0,28. Ils sont séparés quantitativement par chromatographie sur alumine. Le benzène-5 éther-5 élue le dihydroxy-3 β-17 β méthyl-3 α (5 β) androstane (XXVIII).

F = 159-60° (méthanol aqueux) ; α_D = +13°
Chromatogramme sur couche mince fig. 11.

Le benzène-1 éther-9 élue le dihydroxy-3 α-17 β méthyl-3 β (5 β) androstane (XXIX).

F = 209-210° ; α_D = +16°
Chromatogramme sur couche mince, fig. 11.

Méthyl-3 acétoxy-17 β (5 β) androstène-2 (XXX).

La déshydratation dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'obtention de (XXIII), du mélange de (XXVIII) et de (XXIX) aussi bien que de chacun de ces composés pris à part, conduit avec un bon rendement au produit éthylénique (XXX).

F = 91-92° (méthanol) ; α_D = +24°

Acétyl-3 acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstène-2 (XXXII).

L'ozonolyse puis la cyclisation de 2 g du composé éthylénique (XXX) dans des conditions absolument identiques à celles qui ont permis de préparer l'acétyl-3 acétoxy-17 β A-nor (5 α) androstène-2 (XXV) conduisent à 400 mg d'acétyl-3 acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstène-2 (XXXII).

F = 145-6° (méthanol aqueux)

Dichrogramme (g), fig. 17

Spectre I.R. : ν (cétone α-β-éthylénique) : 1680-1620 cm^{-1} ($CHCl_3$)
ν (> C=O ester) : 1745 cm^{-1} ($CHCl_3$)

Acétyl-3 β acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstane (XXXIII).

L'hydrogénation de 200 mg de (XXXII) dans les mêmes conditions que l'hydrogénation de (XXV) permet d'isoler 100 mg d'acétyl-3 β acétoxy-17 A-nor (5 β) androstane (XXXIII), identique au composé (VI).

F = 127-9° (méthanol aqueux) ; α_D = +55°.

Analyse : $C_{22}H_{35}O_3$

Trouvé :	C %	76,28	H %	10,30
Calculé :		76,03		10,15

Spectre I.R. n° 3, fig. 12 : ν (> C=O) 1710 cm^{-1} et 1735 cm^{-1}
ν (CH_3CO) 1357 cm^{-1} (KBr).

Spectre de R.N.M. n° 3, fig. 13.

Dichrogramme (d), fig. 17.

III — RÉARRANGEMENT DES 3-5 CYCLOSTÉROÏDES.

Tosyloxy-3 β oxo-17 androstène-5 (LXIV)

Il est préparé selon la technique de Butenandt et Suramyi [23] : à une solution de 2 g d'hydroxy-3 β oxo-17 androstène-5 (LXIII) (transdehydroépiandrostérone) dans 5 ml de pyridine, on ajoute doucement en refroidissant une solution de 1 g de chlorure de tosyle dans 4 ml de pyridine. Une heure après des cristaux hydrosolubles apparaissent. Le mélange est abandonné deux jours à la température ambiante. Les cristaux hydrosolubles sont éliminés par filtration. Par addition de 0,5 ml d'eau au filtrat et repos une heure à 0° on recueille le tosyloxy-3 β oxo-17 androstène-5 (LXIV). (Rendement 80 %).

F = 157-8° (méthanol)

Analyse : $C_{26}H_{34}O_4S$

Trouvé :	C %	68,85	H %	7,49	S %	7,10
Calculé :		69,10		7,58		7,13

Hydroxy-17 β 3-5 cycloandrostane (LXVI) ; **hydroxy-17 β oxydo 5-6 ξ androstane** (LXVII).

2 g de (LXIV) sont dissous dans 50 ml de benzène. On distille 30 ml de solvant pour éliminer toutes traces d'eau. Après refroidissement de la solution (protégée de l'humidité par un tube de garde contenant du chlorure de calcium) on ajoute une suspension de 2 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 100 ml d'éther-anhydre. On porte à reflux vingt heures avec agitation. Après refroidissement on ajoute avec précaution 10 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. Après décomposition de tout l'hydrure on filtre sur Hyflo-supercel, la phase organique est lavée à l'acide sulfurique 5% puis à l'eau jusqu'à pH=7. Le solvant est évaporé sous vide ; le résidu sec est mis en solution dans 15 ml d'éther 0,5 N en acide mono-perphtalique. Le mélange est gardé quarante-huit heures à 0°. Après addition de 50 ml d'éther la solution est lavée au carbonate de sodium 20 %, puis à l'eau jusqu'à pH = 7. L'éther est séché sur Sikkon, puis évaporé sous vide. Le résidu (1,800 g) est chromatographié sur alumine. L'hydroxy-17 β 3-5 cycloandrostane (LXVI) est élué par le mélange benzène-95 éther-5 et recristallisé.

F = 117-8° (acétone) ; α_D = +66°

Spectre R.N.M., fig. 22.

Spectre I.R. : ν (OH-17 β) : 1054 cm^{-1} (KBr).

Absorption à 1042 cm^{-1} (KBr).

L'hydroxy-17 β oxydo 5-6 ξ androstane (LXVII) est élué par le mélange benzène-2 éther-8 et recristallisé.

F = 144-5° (éther-pentane) ; α_D = —78°

Méthyl-3 hydroxy-17 β A-nor androstène-3 (LXVIII).

1,400 g de (LXVI) sont dissous dans 40 ml d'acétone. On ajoute 1,6 ml d'acide bromhydrique 48 % et l'on porte à reflux pendant quarante-huit heures. Après refroidissement l'addition d'une faible quantité d'eau fait apparaître des cristaux. La recristallisation dans l'acétone/eau permet d'isoler l'hydroxy-17 β méthyl-3 A-nor androstène-3 (LXVIII). Rendement 80 %.

F = 115-6° (acétone/eau) ; α_D = +59°

Spectre de R.N.M. signaux $CH_3(^{18})$ — $CH_3(^{19})$ — $CH_3(^{3})$:
9,24 — 9,10 — 8,46 p.p.m.

Spectre I.R. : ν (OH—17 β) 1053 cm^{-1} (KBr)

Testostérone par ozonolyse et cyclisation de (LXVIII) :

Dans une solution de 1 g de méthyl-3 hydroxy-17 β A-nor androstène 3-5 dans 40 ml de mélange chlorure de méthylène-2 méthanol-1 refroidie à —15°, on fait passer pendant trente minutes un courant d'oxygène ozoné à 3%. On ajoute à température ambiante une suspension de 1 g de Zn dans 5 ml d'acide acétique. Les composés organiques sont extraits à l'éther, l'éther est traité selon le processus habituel. On isole un résidu huileux que l'on dissout dans 60 ml de toluène anhydre. On chauffe à reflux deux heures sous azote. Après refroidissement on ajoute 150 ml d'éther, on traite la couche organique selon le processus habituel. Le résidu huileux brun est chromatographié sur alumine Merck activité 3. Le benzène-8 éther-2 élue 200 mg de testostérone. Les caractères analytiques sont ceux donnés par la littérature.

IV — RÉARRANGEMENT DE DIMÉTHYL-4-4 STÉROÏDES.

Oxo-3 diméthyl-4-4 benzoyloxy-17 β androstène-5 (LIV).

5 g de diméthyl-4-4 testostérone (préparés selon la technique de Ringold ([123] sont dissous dans 300 ml de benzène. On ajoute en agitant, goutte à goutte, 5 ml de pyridine anhydre puis 5 ml de chlorure de benzoyle fraîchement redistillé. On abandonne vingt heures à 20° avec agitation magnétique. Le benzène est ensuite lavé à l'eau trois fois puis à la soude 15 % trois fois, puis à l'acide chlorhydrique 10 %, puis à l'eau jusqu'à pH = 7. Le solvant est alors séché puis évaporé sous vide. Après filtration sur alumine dans le benzène et recristallisation on recueille 5 g d'oxo-3 diméthyl-4-4 benzoyloxy-17 β androstène-5 (LIV).

F = 190-1° (éther méthanol) ; α_D = +33°

Hydroxy-3 β diméthyl-4-4 benzoyloxy-17 β androstène-5 (LV).

A une solution de 5 g de cétone (LIV) dans 60 ml de tétrahydrofurane on ajoute 3,5 g de borohydrure de potassium et 5 ml d'eau. On chauffe à reflux pendant une heure. On décompose à froid l'excès de borohydrure par l'acide chlorhydrique 5 %. La solution est neutralisée et le solvant chassé en partie. Le résidu est extrait à l'éther, l'éther est traité selon le processus habituel. Le résidu est recristallisé, on recueille 4 g de l'alcool (LV).

F = 189-190° (éther méthanol) ; α_D = —28°

Hydroxy-3 β diméthyl-4-4 hexahydrobenzoyloxy-17 β (5 α) androstane (LVI).

On hydrogène sous une pression de 200 g, et en chauffant légèrement avec une lampe à filament de carbone, une solution de 2 g de (LV) dans 200 ml d'acide acétique redistillé, en présence de 200 mg d'oxyde de platine. Quand l'absorption d'hydrogène se stabilise (cinq heures environ après le début de l'opération) on ajoute de nouveau 200 ml d'oxyde de platine et l'hydrogénation est poursuivie pendant cinq heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur Hyflo-supercel. Le filtrat est concentré et refroidi, on recueille 1,8 g d'hydroxy-3β diméthyl-4-4 hexahydrobenzoyloxy-17 β (5 α) androstane (LVI) cristallisé :

F = 188-9° (méthanol aqueux) ; α_D = 0°

Isopropylidène-3 hexahydrobenzoyloxy-17 β A-nor (5 α) androstane (LVII).

Il est préparé selon la technique décrite par Rull et Ourisson [128]. On dissout 5 g de l'alcool (LVI) dans 800 ml de benzène anhydre contenant 20 % de toluène, on élimine les traces d'eau en distillant quelques millilitres de solvant.

On refroidit à 0° et on ajoute en agitant vigoureusement et en faisant barboter de l'azote sec, 9 g de pentachlorure de phosphore fraîchement sublimé. L'agitation est maintenue pendant une heure. On ajoute 400 ml de CO_3Na_2 20 % et on agite encore demi-heure. On isole la phase organique, on la lave et on la sèche, puis on la filtre sur alumine, le benzène est alors chassé et le résidu est chromatographié sur alumine Merck activité 3. Le benzène-8 pentane-2 élue 3 g de composé isopropylidénique (LVII) que l'on recristallise.

F = 113-114° (méthanol) ; α_D = —6°

Spectre I.R. n° 1, fig. 24 : ν (> C=O) : 1748 cm^{-1} (KBr)
ν (ester) : 1128 cm^{-1} (KBr)

Oxo-3 hexahydrobenzoyloxy-17 β A-nor (5 β) androstane [(LVIII) ; $R = COC_6H_{11}$].

2 g du composé isopropylidénique (LVII) sont dissous dans le mélange méthanol-1 chlorure de méthylène-1. On refroidit à —15° et on fait barboter un courant d'oxygène ozoné à 3 % pendant trente minutes. On ajoute alors 1 g de Zn dans 5 ml d'acide acétique. On abandonne le mélange jusqu'à test négatif au papier iodo-amidonné. On ajoute de l'éther et la phase organique est isolée selon le processus habituel. On recueille ainsi un résidu de 1,4 g qui est chromatographié sur alumine. Le pentane-9 benzène-1 élue 550 mg d'un composé huileux, présentant un test positif au tétranitrométhane, dont la nature n'a pas été déterminée. Le mélange pentane-5 benzène-5 élue 550 mg de la A-nor cétone (LVIII).

F = 116-7° (éther-pentane) ; $\alpha_D = +105°$

Spectre I.R. n° 2, fig. 24 : ν (> C=O) 1745 cm^{-1}

ν (ester) 1128 cm^{-1} (KBr)

Oxo-3 hydroxy-17 β A-nor (5 β) androstane (XLI).

Le dérivé hexahydrobenzoylé est saponifié dans la potasse méthanolique à 3 % à reflux pendant deux heures. Les composés organiques sont extraits selon le processus habituel. On isole ainsi l'oxo-3 hydroxy-17 β A-nor (5 β) androstane que l'on recristallise dans l'éther-pentane.

F = 156-7° ; $\alpha_D = +135°$

Spectre I.R. n° 3, fig. 24 : ν (C=O) 1745 cm^{-1}

V — PYROLYSE DES SÉCOACIDES-3-4 OBTENUS PAR OZONISATION DES Δ^3 STÉROÏDES

Acétoxy-17 β (5 β) androstène-3 (XXXVI). **Acétoxy-17 β (5 α) androstène-3** (XXXVIII).

La réduction de la testostérone est effectuée selon la technique de BARTON [10]. On distille dans une solution de glycolate de sodium (120 ml de glycol éthylénique et 3 g de sodium) chauffée à reflux, une quantité d'hydrazine anhydre (obtenue par reflux à l'obscurité de 50 ml d'une solution d'hydrate d'hydrazine à 80 % avec 50 g de soude en paillette pendant quatre heures [danger d'explosion]) telle que la température du reflux soit de 180°. (Toutes ces opérations sont effectuées dans un appareillage en pyrex et sans contact avec l'atmosphère). On ajoute alors 10 g de testostérone en cristaux, et la solution est chauffée à reflux pendant douze heures. L'hydrazine est alors éliminée par distillation jusqu'à ce que la température de reflux atteigne 210°. Cette température est maintenue pendant vingt-quatre heures. Après refroidissement les produits organiques sont extraits à l'éther. L'éther est traité selon le processus habituel ; on recueille un résidu blanc amorphe de 9,5 g qui est acétylé par reflux une heure dans 60 ml d'anhydride acétique. L'excès d'anhydride acétique est décomposé, les produits organiques extraits à l'éther, on isole de la façon habituelle 9 g d'un produit blanc amorphe que l'on chromatographie sur alumine.

Fractions	Solvants d'élution	Produits élués
1 à 13	éther de pétrole	3,4 g T.N.M. > 0. recristallisé dans éther-méthanol F = 128-130° ; α_D = 0°
14 à 25	éther de pétrole-benzène 9/1	1,450 g T.N.M. > 0. id. F = 110-125°
26 à 49	éther pétrole-benzène 8/2 ...	2,900 g id. F = 80-100°
50 à 63	éther pétrole-benzène 5/5 ...	1 g id. F=103-107° ; α_D=+40°

Fractions 1 *à* 13 : recristallisées dans le système éther-méthanol on recueille l'acétoxy-17 β (5 β) androstène-3 (XXXVI) en cristaux parallélipipédiques.

F = 138-140° (méthanol) ; α^D = 0°

Analyse : $C_{21}H_{32}O_2$

Trouvé :	C% 79,52	H % 10,09
Calculé :	79,70	10,19

Spectre R.N.M. (a), fig. 30.

Spectre I.R. n° 1, fig. 29 : ν (> C=C <) : 783 - 726 et 680 cm^{-1} (KBr)

Fractions 50 *à* 63 : recristallisées dans le système éther-méthanol, fournit l'acétoxy-17 β (5 α) androstène-3 (XXXVIII) en feuilles.

F = 115-116° (méthanol) ; α_D = +42°

Analyse : $C_{21}H_{32}O_2$

Trouvé :	C % 79,61	H % 10,22
Calculé :	79,70	10,19

Spectre R.N.M. (b), fig. 30.

Spectre I.R. n° 2, fig. 29 : ν(>C=C<) : 773-735 et 671 cm^{-1} (KBr)

Les fractions intermédiaires rechromatographiées permettent d'isoler à l'état pur les composés (XXXVI) et (XXXVIII).

Acétoxy-17 β (5 β) androstène-3 par réduction selon CLEMMENSEN de la testostérone.

Une solution de 1 g d'acétate de testostérone dans 50 ml d'acide acétique est versée sur du zinc amalgamé (10 g de zinc, 5 g de chlorure mercurique et 100 ml d'eau sont mis à reflux pendant quatre heures. Les solvants sont éliminés par filtration et le solide restant rapidement rincé avec 10 ml d'acide acétique) dans 100 ml d'acide chlorhydrique fumant, on porte à reflux pendant une heure. Au bout de ce temps une huile surnage. Elle est extraite à l'éther l'éther est traité selon le processus habituel et le résidu chromatographié sur alumine. L'éther de pétrole élue une huile incristallisable. L'éther de pétrole-9 benzène-1 élue 600 mg d'acétoxy-17 β (5 β) androstène-3 dont les caractères analytiques correspondent à ceux déjà donnés.

Hydroxy-17 β (5 β) androstène-3 (XXXV).

Il est obtenu par saponification de (XXXVI) dans la potasse méthanolique à 3 %. On isole de la manière habituelle et après recristallisation dans le méthanol-eau l'alcool (XXXV) en paillettes.

F = 130-131° (éther-pentane) ; $\alpha_D = +9°$

Analyse : $C_{19}H_{30}O$

Trouvé :	C %	82,85	H %	11,15
Calculé :		83,15		11,02

Hydroxy-17 β (5 α) androstène-3 (XXXVII).

Par saponification de (XXXVIII) et recristallisation dans méthanol-eau. On isole l'alcool (XXXVII) en microcristaux.

F = 147-149° (éther-pentane) ; $\alpha_D = +52°$

Analyse : $C_{19}H_{30}O$

Trouvé :	C %	83,10	H %	10,90
Calculé :		83,15		11,02

Oxydo-3 α-4 α acétoxy-17 β (5 α) androstane (XLVII).

Une solution de 2 g du composé acétylé (XXXVIII) dans le minimum d'éther est traitée par une solution d'acide monoperphtalique (1,3 g) 0,4 N dans l'éther. Le mélange est abandonné vingt heures à +4°. On ajoute 50 ml d'éther et 20 ml de carbonate de sodium à 20 %. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH=8, l'éther séché puis concentré. Par ajout de méthanol et refroidissement on recueille l'époxyde (XLVII) décrit par Sorm [47].

F = 178-180° (méthanol) ; $\alpha_D = +29°$

Analyse : $C_{21}H_{32}O_3$

Trouvé :	C %	75,70	H %	9,50
Calculé :		75,86		9,70

Spectre I.R. n° 1, fig. 33 : ν (époxyde) : 889-826 et 778 cm^{-1} ($CHCl_3$).

Oxydo-3 α-4 α hydroxy-17 β (5 α) androstane (XLVI).

La saponification de (XLVII) dans la potasse méthanolique 2 % conduit à l'alcool correspondant (XLVI) décrit par Fieser [55].

F = 186-188° (méthanol-eau) ; $\alpha_D = +25°$

Dihydroxy-3 α-17 β (5 α) androstane (XLVIII).

500 mg de l'époxyde (XLVII) sont dissous dans 20 ml d'éther anhydre, on ajoute 500 mg d'hydrure d'aluminium et de lithium et on porte à reflux pendant quinze heures. On ajoute à froid 50 ml d'éther, on décompose le reste d'hydrure en ajoutant avec précaution de l'acide sulfurique 10 % glacé. La phase organique est traitée selon le processus habituel, on isole ainsi après recristallisation dans le méthanol-eau le diol (XLVIII).

F = 223° (éther-pentane) ; $\alpha_D = +11°$

Spectre I.R. : ν : 1067 — 1044 — 1025 et 1000 cm^3 (KBr).

Le spectre infra-rouge de (XLVIII) est identique à celui donné pour le dihydroxy-3 α-17 β (5 α) androstane dans la littérature [42].

Oxydo-3 β-4 β acétoxy-17 β (5 β) androstane (XLIV).

Cet époxyde est préparé à partir de (XXXVI) dans les mêmes conditions que l'époxyde (XLVII) à partir de (XXXVIII). Par cristallisation dans le méthanol on isole l'oxydo-3 β-4 β acétoxy-17 β (5 β) androstane (XLIV).

F = 195-196° (méthanol) ; $\alpha_D = +9°$

Analyse : $C_{21}H_{32}O_3$

Trouvé :	C %	75,65	H %	9,53
Calculé :		75,86		9,70

Spectre I.R. n° 2, fig. 33 : ν (époxyde) 803 et 780 cm^{-1} ($CHCl_3$)

Oxydo-3 β-4 β hydroxy-17 β (5 β) androstane (XLIII).

Il est obtenu par saponification de (XLIV) dans la potasse méthanolique à 2 % pendant trente minutes. Après extraction à l'éther et traitement selon le processus habituel on isole par cristallisation dans le méthanol-eau l'époxyde (XLIII).

F = 125-126° (méthanol-eau) ; $\alpha_D = +1°$

Dihydroxy-3 β-17 β (5 β) androstane (XLV).

500 mg de l'époxyde (XLIV) sont dissous dans 20 ml d'éther anhydre on ajoute 500 mg d'hydrure d'aluminium et de lithium et on porte à reflux pendant vingt-quatre heures. On ajoute à froid 50 ml d'éther et on décompose le reste d'hydrure en ajoutant avec précaution de l'acide sulfurique 10 % glacé. La phase organique est traitée selon le processus habituel, on recueille un résidu de 450 mg qui est chromatographié sur alumine. Le benzène-5 éther sulfurique-5 élue 100 mg d'oxydo-3 β-4 β hydroxy-17 β (5 β) androstane dont les caractères analytiques sont identiques à ceux déjà donnés. Le benzène-3 éther sulfurique-7 élue le dihydroxy-3 β-17 β (5 β) androstane.

F = 162-164° (méthanol-eau) ; $\alpha_D = +16°$

Spectre I.R. : ν : 1068 — 1050 — 1038 cm^{-1} (KBr)

Le spectre infra-rouge de (XLV) est identique à celui donné pour le dihydroxy-3 β-17 β (5 β) androstane [43 bis].

Hydroxy-17 β 3-4 seco (5 β) et (5 α) androstanedioïque (XXXIX) et (XL).

Le mélange solide, amorphe de 9 g obtenu par réduction de la testostérone selon la technique indiquée précédemment (sans estérification) est traité dans le chloroforme, à —10° (300 ml), par un courant d'oxygène ozoné pendant trente minutes. On ajoute alors 50 ml d'acide acétique aqueux et 3 ml d'eau oxygénée à 100 volumes. On abandonne douze heures. La fraction acide est extraite à la soude N. La soude est immédiatement neutralisée par l'acide chlorhydrique et les composés organiques acides extraits à l'éther. La phase organique est traitée selon le processus habituel. On isole ainsi 8 g de mélange des acides (XXXIX) et (XL). Ce mélange solide cristallisé est immédiatement cyclisé.

Oxo-3 hydroxy-17 β A-nor (5 β) androstane (XLI) **et le dérivé acétylé** (XLII).

1. *Par pyrolyse après anhydrisation* : le mélange des acides (XXXIX) et (XL) est traité par fractions de 3 g. Elles sont introduites dans un tube à pyrolyse à 3 boules avec 7 ml d'anhydride acétique. La solution est chauffée à

reflux pendant une heure et le solvant est chassé doucement. Quant il reste un résidu huileux ne moussant pas on établit petit à petit un vide jusqu'à ce que la pression atteigne 1 mm de mercure. On augmente doucement la température jusqu'à 280°, dans la troisième boule où se trouve le mélange. Une huile jaune pâle distille à partir de 250° dans la seconde boule que l'on refroidit. Quand le vide atteint 0,2 mm dans le tube à pyrolyse la distillation est terminée. On recueille dans la seconde boule un résidu de 1,8 g qui est chromatographié sur alumine. Le benzène-5 pentane-5 élue 1,2 g de cristaux d'oxo-3 acétoxy-17 β (5 β) androstane (XLII) qui sont recristallisés.

$$F = 139\text{-}140^\circ \text{ (méthanol aqueux)} ; \quad \alpha_D = +120^\circ$$

par saponification on isole l'alcool (XLI)

$$F = 156\text{-}157^\circ ; \quad \alpha_D = +135^\circ$$

Analyse : $C_{18}H_{28}O_2$

Trouvé :	C %	78,02	H %	10,12
Calculé :		78,21		10,21

Spectre I.R. identique à celui n° 3, fig. 24.

ν (> C=O) : 1745 cm^{-1} (KBr).

2. *Par pyrolyse en présence de carbonate de plomb*, 2 g du mélange des acides (XXXIX + XL) sont introduits avec 2 g de CO_3Pb et de la laine de verre dans un tube à pyrolyse à trois boules. La pyrolyse est conduite comme dans le cas précédent. On recueille dans la seconde boule 600 mg d'huile jaune pâle que l'on chromatographie sur alumine.

Le benzène-8 éther de pétrole-2 élue 300 mg d'un composé qui recristallisé dans l'éther-pentane fond à 125-126° et présente un pouvoir rotatoire de +135°, qui n'a pas été identifié.

Le benzène-1 éther-9 élue l'oxo-3 hydroxy-17 β A-nor (5 β) androstane que l'on recristallise. (Rendement 20 %.)

$$F = 156\text{-}157^\circ \text{ (méthanol aqueux)} ; \quad \alpha_D = +135^\circ$$

Analyse identique à celle du composé précédent. Spectre identique à celui n° 3, fig. 24.

Hydroxy-17 β (5 α) androstane (XLIX) :

1. *Hydrogénation catalytique en milieu acide de l'alcool* (XXXVII) : 100 mg sont mis en solution dans 5 ml d'acide acétique, on ajoute 20 ml d'oxyde de platine et on agite en atmosphère d'hydrogène pendant dix heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur Hyflo-supercel ; par ajout d'eau au filtrat on recueille des cristaux qui recristallisés donnent quantitativement l'alcool (XLIX).

$$F = 164^\circ \text{ (méthanol aqueux)} ; \quad \alpha_D = +13^\circ$$

2. *Hydrogénation catalytique en milieu basique* : 100 mg de l'alcool (XXXVII) sont dissous dans 10 ml de méthanol anhydre contenant 100 mg de potasse. On ajoute 100 mg de palladium et on agite en atmosphère d'hydrogène pendant dix heures. Après élimination du catalyseur, neutralisation et extraction à l'éther selon le processus habituel, on recueille 90 mg de résidu. La recristallisation dans le méthanol-eau donne l'alcool (XLIX) qui a les mêmes caractéristiques que celui issu de l'hydrogénation catalytique acide.

Acétoxy-17 β (5 β) androstane (L).

Hydrogénation catalytique en milieu acide : elle est effectuée sur 500 mg de (XXXVI) dans des conditions analogues à celles indiquées pour l'hydrogénation catalytique en milieu acide conduisant à (XLIX). Par recristallisation on recueille 400 mg de l'ester (L) :

F = 96-97° (méthanol-eau).

Hydroxy-17 β (5 β) androstane (LI).

Hydrogénation en milieu basique : elle est effectuée dans les mêmes conditions que pour l'alcool (XXXVII) elle conduit à l'hydroxy-17 β (5 β) androstane (LI) identique au produit de saponification de (L).

F = 131-132° (méthanol-eau).

Oxo-17 (5 β) androstane (LII).

A une solution de 300 mg de l'alcool (LI) dans 5 ml d'acide acétique on ajoute goutte à goutte en agitant et à froid une solution de 300 mg d'anhydride chromique dans 5 ml d'acide acétique. L'agitation est maintenue une heure à 20°. On ajoute 10 ml d'eau et 100 ml d'éther, on neutralise par du carbonate de soude à 20 %. L'éther traité selon le processus habituel fournit un résidu de 200 mg qui recristallise dans le méthanol-eau donne la cétone (LII).

F = 103-104° (éther-pentane)

Analyse : $C_{19}H_{30}O$

Trouvé :	C %	83,32	H %	11,11
Calculé :		83,15		11,02

Le spectre infra-rouge de (LII) est identique à celui donné pour l'oxo-17 (5 β) androstane dans la littérature [43].

Oxydation chromique de l'ester (XXXVI) : **acétate de testostérone. Acétoxy-17 β 3-4 seco (5 β) androstanedioïque.**

A une solution de 1 g de l'ester (XXXVI) dans 15 ml d'acide acétique chauffé à 50° on ajoute en agitant une solution de 1 g d'anhydride chromique dans 10 ml d'acide acétique. Après une heure d'agitation à 50°, on ajoute 30 ml d'eau et 200 ml d'éther. La fraction acide est extraite par la soude N. La fraction neutre dans l'éther est traitée selon le processus habituel. On isole ainsi 200 mg d'acétate de testostérone. La soude contenant la fraction acide est neutralisée et les composés organiques extraits à l'éther. L'éther est traité selon le processus habituel. Le résidu est recristallisé dans l'acide acétique-eau. On recueille 100 mg du seco-acide (LIII).

F = 245-247° (acide acétique-eau) ; α_D = 37° (méthanol)

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA MÉTHYLATION DES A-NOR STÉROÏDES

Hydroxy-17 β oxo-3 méthyl-5 β A-nor androstane (LIX).

1. *Par méthylation de l'hydroxy-17 β oxo-3 A-nor (5 β) androstane* (XLI) : on utilise une technique décrite par JOHNSON [81] et RINGOLD [123] : 1 g de A-nor cétone (XLI) R = H est solubilisé dans le minimum d'alcool butylique tertiaire. On ajoute ce mélange sous azote et en agitant vigoureusement à une solution préparée extemporanément de tertiobutylate de potassium dans le tertiobutanol (30 ml de tertiobutanol et 1 g de potassium). Au bout de quelques secondes il se développe la coloration jaune vif de l'énolate. On ajoute alors goutte à goutte 4 ml d'iodure de méthyle en maintenant le système réactionnel à la température ambiante. L'agitation est maintenue dans ces conditions pendant quatre heures. On ajoute 100 ml d'eau, on chasse une partie de l'alcool tertiobutylique, les produits organiques sont extraits à l'éther, l'éther est traité selon le processus habituel. On recueille 900 mg d'huile brute, qui sont mis en solution dans de la potasse méthanolique à 2%. On chauffe à reflux pendant une heure après refroidissement et neutralisation on extrait à l'éther. L'éther est traité selon le processus habituel. On recueille 850 mg de composé huileux qui est chromatographié sur alumine Merck activité 3. Le benzène pur élue 300 mg de méthoxy-17 β oxo-3 méthyl-5 β androstane (LX).

F = 90-91° (éther-pentane) ; α_D = +70°

Spectre I.R. n° 1, fig. 40 (CS_2) : ν (> C=O) : 1740 cm^{-1}
ν (C—OMe) : 1095 et 1110 cm^{-1}

Spectre R.N.M. : 9,30, 9,17, 9,03 et 6,75 p.p.m.

Le benzène-8 éther-2 élue 490 mg d'hydroxy-17 β oxo-3 méthyl-5 β androstane (LIX).

F = 167-168° (éther-pentane) ; α_D = +83°

Analyse : $C_{19}H_{30}O_2$

Trouvé :	C % 78,57	H % 10,41
Calculé :	78,82	10,69

Spectre I.R. n° 2, fig. 40 : ν (> C=O) 1741 cm^{-1} (KBr)

Spectre R.N.M. : 9,31, 9,17, 9,02 et 4,40 p.p.m.

Dichrogramme (b), fig. 48.

2. *Par méthylation de l'oxo-3 acétoxy-17 β A-nor (5 β) androstane* (XLII) : la méthylation effectuée dans les conditions indiquées au paragraphe précédent sur 1 g de (XLII) conduit à un mélange qui est saponifié en chauffant à reflux pendant trente minutes avec de la soude méthanolique à 2 %. La solution est neutralisée, les composés organiques extraits à l'éther. L'éther traité selon le processus habituel fournit 800 mg d'huile. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 permet d'isoler : un composé élué par le mélange benzène-8 pentane-2 (150 mg) il n'a pas été identifié. L'hydroxy-17 β oxo-3 méthyl-5 androstane (LIX) est ensuite élué par le benzène-8 éther-2 : ses caractères analytiques sont identiques à ceux déjà indiqués.

3. *Par réarrangement de l'époxyde bitertiaire* (LXIX) :

a) *Hydroxy-17 β méthyl-3 β oxydo-3 α-5 α A-nor androstane* (LXIX) : 1 g d'hydroxy-17 β méthyl-3 A-nor androstène-3(5) (LXVIII) est traité par une fois et demie la quantité stœchiométrique d'acide monoperphtalique en solution éthérée. La solution est maintenue vingt-quatre heures à 0°. Les composés organiques sont extraits avec le minimum d'éther, l'éther est lavé au carbonate de soude à 10 % puis à l'eau jusqu'à pH neutre, séché, concentré. Par ajout de 30 ml de méthanol à cette solution concentrée l'époxyde (LXIX) cristallise (rendement 80 %) ses caractères analytiques sont les suivants :

F = 165-166° (méthanol) ; $\alpha_D = +33°$

Spectre I.R. n° 1, fig. 41 : ν (époxyde) 896, 884, 847 cm^{-1} (KBr)

b) *Réarrangement de l'époxyde bitertiaire* (LXIX) : 1 g d'époxyde est mis en solution dans 8 ml de dioxane perchlorique 0,01 N. On laisse reposer demi-heure à 20°. On ajoute 30 ml d'eau et 50 ml d'éther. La phase organique est traitée selon le processus habituel. On recueille un résidu de 950 mg que l'on chromatographie sur alumine Merck activité 3 (tableau ci-dessous).

Fractions	Solvant dilution	Nature du résidu	
1 à 5	Benzène-9 pentane-1	Cristaux 180 mg T.N.M. > 0	F=110-112° $\alpha_D = -26°$
6 à 10	Benzène	Huile 90 mg	
11 à 18	Benzène-8 éther-2	Cristaux 300 mg	F=150-152° $\alpha_D = +80°$
19 à 21	Benzène-5 éther-5	Huile 100 mg	
22 à 30	Benzène-3 éther-7	Cristaux 150 mg	F=178-180° $\alpha_D = +72°$

Fractions 11 à 18 : elles sont réunies et recristallisées dans le système éther-pentane. On isole ainsi 250 mg de méthyl-cétone (LIX).

F = 167-168° (éther-pentane) ; $\alpha_D = +83°$

Analyse : $C_{19}H_{30}O_2$

Trouvé :	C % 78,80	H % 10,35
Calculé :	78,57	10,41

Spectre I.R. n° 3, fig. 40, identique au spectre n° 2, fig. 40.

Spectre R.N.M. : 9,02, 9,17 et 9,31 p.p.m.

Fractions 1 *à* 5 : elles sont réunies et recristallisées. On recueille ainsi 100 mg de cristaux présentant un test positif au tétranitrométhane, correspondant à l'hydroxy-17 β méthyl-3 A-nor androstadiène-2-5 (LXII).

F = 116-117° (éther-pentane) ; α_D = —28°

Analyse : $C_{19}H_{28}O$

Trouvé :	C % 83,62	H % 10,32
Calculé :	83,77	10,36

$\lambda^{\text{alcool}}_{\text{maximum}}$ = 252 mμ ε = 18.000

Spectre I.R. n° 2, fig. 41 : ν : 1.053, 965, 795, 776 cm^{-1}

Fractions 22 *à* 30 : elles sont réunies et recristallisées. On isole ainsi le dihydroxy-5α-17 β A-nor androstène-2 (LXI).

F = 182-183° (méthanol aqueux) ; α_D = +73°

Analyse : $C_{19}H_{30}O_2$

Trouvé :	C % 78,21	H % 10,30
Calculé :	78,57	10,41

Spectre I.R. n° 3, fig. 41 : ν (OH—17 et 5) : 1.052 et 1.095 cm^{-1} (KBr)

Les fractions 6 à 10 et 19 à 21 correspondent à des mélanges en proportions variables des composés (LIX), (LXI) et (LXII).

CHAPITRE III

PRÉPARATION DE D-HOMO 18-NOR-STÉROÏDES

Tosyloxy-17 β stéroïdes : (LXXI), (LXXIV), (LXXVII) **et** (LXXXIII).

Ils sont préparés selon la technique classique décrite notamment par SHOPEE [133]. Lorsque la réaction est terminée on élimine par filtration les cristaux hydrosolubles du sel de pyridinium. Par ajout de 1 à 2 p. cent d'eau et repos une heure à 0° le tosylate cristallise. Après une recristallisation dans le méthanol on a avec un rendement moyen de 80 % les composés suivants :

LXXI	:	F = 138-139°	$\alpha_D = 0°$
LXXIV	:	F = 167-168°	$\alpha_D = +53°$
LXXVII	:	F = 177-178°	$\alpha_D = +7°$
LXXXIII	:	F = 124-125°	$\alpha_D = +30°$

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (tosyl.) (LXXVII) : 1170, 1350 et 1600 cm^{-1}($CHCl_3$)
Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (tosyl) (LXXXIII) : 1165, 1350 et 1600 cm^{-1}($CHCl_3$)

« Pseudo-stéroïdes » (LXXII), (LXXV), (LXXVIII) **et** (LXXXIV).

1 g de tosylate est mis en solution dans 30 ml d'acide acétique, on ajoute 1 g d'acétate de potassium fraîchement fondu. On porte trois heures à reflux, on refroidit et on ajoute en agitant à la solution tiède 5 ml d'eau. On porte à 0° pendant une heure. Les « pseudo-stéroïdes » (LXXV) et (LXXVIII) sont obtenus directement cristallisés par cette voie. Dans le cas où le pseudo-stéroïde ne cristallise pas on extrait le composé organique à l'éther. L'éther est traité selon le processus habituel et le résidu est chromatographié. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 a été effectuée pour chaque « pseudo-stéroïde » les solvants d'élution sont indiqués ci-dessous :

(LXXII) : pentane (huile incolore) ; $\alpha_D = -30°$
(LXXV) : éther de pétrole-5 benzène-5
F = 166-167° (méthanol) ; $\alpha_D = +83°$

Analyse : $C_{19}H_{26}O$

Trouvé : C % 84,03 H % 9,57

Calculé : C % 84,39 H % 9,69

(LXXVIII) éther de pétrole-8 benzène-2

F = 135-136° (méthanol) ; α_D = —8°

Analyse : $C_{19}H_{28}O$

Trouvé : C % 83,80 H % 10,31

Calculé : 83,77 10,36

(LXXXIV) éther de pétrole-8 benzène-2 : huile incolore α_D = +55°

Hydroxy-3 α méthyl-17 18-Nor (5 α) androstène 13-(17) ; hydroxy-3 β méthyl-17 18-Nor (5 α) androstène 13-(17) :

A une suspension de 1 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 10 ml d'éther on ajoute une solution de 2 g d'oxo-3 méthyl-17 18-Nor (5 α) androstène 13-(17) (LXXVIII). On chauffe à reflux pendant une heure avec agitation magnétique, on maintient ensuite l'agitation à température ambiante pendant douze heures. On ajoute 100 ml d'éther et l'hydrure est décomposé par l'acide chlorhydrique glacé à 10 %. La phase organique est isolée et traitée selon le processus habituel. Le résidu est chromatographié sur alumine Merck activité 3. L'éther de pétrole-1 benzène-9 élue 100 mg d'hydroxy-3 α méthyl-17 18-Nor (5 α) androstène 13-(17).

F = 127-128° ; α_D = —28°

Spectre I.R. : ν (OH — 3 α) : 997 et 1022 cm^{-1} (KBr).

Cet alcool n'est pas précipité par la digitonine.

Le benzène pur élue un mélange précipitable par la digitonine : 40 mg du mélange sont dissous dans 4 ml d'alcool à 95°, on ajoute une solution de 60 mg de digitonine dans 4 ml d'alcool à 95°. Il se forme un précipité que l'on essore. La chromatographie du produit de décomposition du digitonide permet d'isoler l'hydroxy-3 β méthyl-17 18-Nor androstène 13-(17) impur. Il est élué par le mélange benzène-9 éther-1.

F = 90-95°

Spectre I.R. : ν (OH - 3 β) : 1035 cm^{-1} (KBr).

Ozonolyse des « pseudo-stéroïdes » (LXXVIII) **et** (LXXXIV).

1 g de « pseudo-stéroïde » est mis en solution dans 40 ml du mélange chlorure de méthylène-2 méthanol-1. On refroidit à —15° et on fait passer un courant d'oxygène ozoné à 3 % pendant trente minutes. On ajoute alors une suspension de 1 g de zinc dans 5 ml d'acide acétique. On laisse au repos douze heures environ jusqu'à test négatif au papier iodo-amidonné. Les composés organiques sont extraits à l'éther, l'éther est traité selon le processus habituel. On obtient dans les deux cas un résidu huileux incristallisable, dont l'absorption infra-rouge entre 1700 et 1740 cm^{-1} révèle la présence de plusieurs carbonyles. Cette huile est directement soumise à la cyclisation.

Cyclisation des tricétones (LXXIX) **et** (LXXXV).

1. *Cyclisation en milieu basique hétérogène* : 3 g d'huile brute issus de l'ozonisation des « pseudo-stéroïdes » sont mis en suspension dans 150 ml d'eau (on verse pour cela dans 100 ml d'eau la solution éthérée du composé organique en maintenant une agitation très vigoureuse ; on chauffe ensuite douce-

ment pour éliminer l'éther en maintenant l'agitation). La suspension est chauffée à reflux et l'on ajoute 150 ml de solution potassique à 7 %. On maintient le reflux, demi-heure. Il se forme un solide amorphe qui reste en suspension. Après refroidissement, essorage, lavage à l'eau et séchage le résidu pèse 880 mg. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 permet d'éluer au benzène 820 mg de produit cristallisé.

La cyclisation n'a eu lieu que dans le cas du γ-oxobutyl-1 dioxo-2-7 méthyl-13 perhydrophénanthrène (LXXIX) pour conduire au dioxo-3-17 18-Nor D-homo (5 α) androstène-13(17 a) (LXXX).

F = 188-189° (méthanol aqueux) ; α_D = —33°

Analyse : $C_{20}H_{28}O_2$

Trouvé :	C %	80,11	H %	9,25
Calculé :		79,95		9,39

Spectre I.R. n° 1, fig. 60 : ν (cétone α-β-éthylinique) 1665 et 1626 cm^{-1} (KBr)

ν (> C=O) 1714 cm^{-1} (KBr)

Dichrogramme, fig. 63

$\lambda^{\text{alcool}}_{\text{maximum}}$ = 245 mμ ε = 18.000

2. *Cyclisation en milieu acide* : 1 g d'huile brute issu de l'ozonisation des «pseudo-stéroïdes» est dissout dans 60 ml de toluène anhydre. On ajoute 200 mg d'acide paratoluène-sulfonique. On chauffe à reflux deux heures sous azote. Après refroidissement on ajoute 150 ml d'éther, on traite la couche organique selon le processus habituel. Le résidu huileux brun est chromatographié sur alumine Merck activité 3. Cette cyclisation a été effectuée avec succès sur le γ-oxobutyl-1 dioxo 2-7 méthyl-13 perhydrophénanthrène (LXXIX) et sur le γ-oxobutyl-1 dioxo 2-7 diméthyl 13-14 8-Nor perhydrophénanthrène (LXXXV). Les rendements sont de l'ordre de 35 % **par rapport au « pseudo-stéroïde ».**

On isole respectivement les composés : (LXXX) déjà décrit, qui a les mêmes caractères analytiques que ceux indiqués précédemment et (LXXXVI) dioxo-3-17 méthyl-5 β 18-A-bisnor D-homo androstène 13-(17 a).

F = 167-168° (méthanol aqueux) ; α_D = +0,5°

Analyse : $C_{20}H_{28}O_2$

Trouvé :	C %	79,80	H %	9,28
Calculé :		79,95		9,39

Spectre I.R. n° 2, fig. 60 : ν (cétone α-β-éthylénique) 1665 et 1626 cm^{-1} (KBr)

ν (> C=O) : 1744 cm^{-1} (KBr)

Dichrogramme, fig. 62

$\lambda^{\text{alcool}}_{\text{maximum}}$ = 245 mμ ε = 18.000

Dégradation de (LXXX) en chrysène :

500 mg de (LXXX) et 1,5 g de sélénium en poudre sont chauffés à 350° pendant vingt heures. Après refroidissement les produits organiques sont extraits au benzène. Le benzène est lavé à l'eau, la phase organique traitée selon le processus habituel permet de récupérer 300 mg d'un composé huileux. La chromatographie sur alumine Merck activité 3 fournit 60 mg de chrysène.

F = 250-252°

Le spectre U.V. de (LXXXI) est identique à celui donné pour le chrysène dans la littérature [143 bis].

CONCLUSION

Ce travail montre qu'il est possible d'obtenir par synthèse partielle des molécules à structure très voisine de celles des antipodes optiques de stéroïdes naturels, et permet d'envisager par cette voie l'obtention d'antipodes vrais.

L'observation de la formule [(LXXXVI) tableau F] révèle que les seules différences avec un antipode vrai concernent :

1°) Le centre d'asymétrie en 13.

2°) La position du méthyl en 14 qu'il faudrait transposer en 10.

Il est possible du moins théoriquement moyennant des modifications minimes dans la filiation des réactions proposées, cf. tableau I', de préparer l'antipode vrai :

— L'épimérisation du méthyl en 13β semble possible dans des conditions analogues à celles conduisant de l'estrone à la lumioestrone.

— L'utilisation comme produit de départ de la 19-nor testostérone supprimerait le méthyl en 14β.

— Il serait enfin possible de pallier à l'absence du méthyl en 10 en modifiant un peu plus profondément, il est vrai, la voie utilisée.

D'autre part, une place très importante a été faite aux méthodes d'obtention de A-nor stéroïdes, première étape vers la structure antipodale cherchée. Nous avons mis à profit les anomalies dans la réduction de Wolff-Kishner des cétones α-β-éthyléniques pour obtenir de façon simple une catégorie de « 3 désoxystéroïdes » les Δ^3 stéroïdes, jusqu'alors peu connus, qui permettent d'accéder à la série A-nor avec un très bon rendement.

La transposition d'un cyclo-3-5 stéroïde nous a conduit à un dérivé A-nor possédant une structure analogue au « pseudo stéroïde » de KAGI et MIESCHER : ce carbure éthylénique a constitué la clé du problème d'orientation de l'énolisation d'un composé du type α-hydrindanone. Les mêmes pseudo-stéroïdes ont d'autre part constitué le point de départ d'une méthode d'augmentation du cycle D conduisant à une structure D-homo antipode du noyau A de la 19-Nor testostérone.

Ces quelques constatations soulignent le rôle inattendu mais aussi précieux que peuvent jouer les dérivés non oxygénés : Δ^3 stéroïdes, cyclo-3-5 stéroïdes, « pseudo-stéroïdes » dans les étapes de synthèse organique.

Nous devons souligner d'autre part la place exceptionnelle qu'ont occupé dans ce travail les méthodes physiques dans la détermination des structures synthétisées, qu'il s'agisse de l'infrarouge de la R.N.M. ou du dichroïsme circulaire. Cette dernière méthode nous a en particulier donné des indications précieuses dans l'étude des configurations (jonction de cycle au voisinage des chromophores).

Si l'on considère l'objet de ce travail nous ne devons pas perdre de vue que indépendamment d'études théoriques sur le mécanisme des réactions, de mise au point de nouvelles voies de synthèse, il apporte une série de stéroïdes nouveaux qui pourront être utilisés pour préciser les relations existant entre la structure et les propriétés physiologiques. C'est ainsi que les 3-désoxystéroïdes se sont révélés constituer une classe très intéressante de stéroïdes anabolisants comme l'ont récemment montré les travaux de KINCL et BOWERS [87 bis] : une étude comparée de Δ^1, Δ^2, Δ^3 et Δ^4 C_3 désoxyandrostane a révélé l'importance de l'hybridation sp^2 en C_2 et C_3 dans la manifestation d'une activité androgénique ou anabolique. De même les travaux de SEGALOFF et GRABBART [131 bis] ont révélé les propriétés « antitestostérone » d'une série de méthyl-17 18-nor Δ^{13-14} stéroïdes, composés très proches des « pseudo-stéroïdes » de KAGI-MIESCHER.

Ces deux exemples montrent qu'il ne faut pas porter de jugement à priori et que les structures en apparence les moins biologiques peuvent manifester des propriétés physiologiques intéressantes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Aebli (H.), Grob (C.-A.) et Schumacker (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41,** 774.

[2] Allinger (J.) et Allinger (N.-L.). — *Tetrahedron*, 1958, **2,** 64.

[3] Angial (S.-J.). — *Chem. and Ind.*, 1954, 1230.

[4] Bachman (W.-E.), Cole (W.) et Wilds (A.-L.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, **61,** 974 ; 1940, **62,** 824.

[5] Bartlett (P.-D.) et Rosenwald (R.-H.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1934, **56,** 1990.

[6] Barton (D. H. R.) et Rosenfelder (W.-J.). — *J. Chem. Soc.*, 1951, 1048.

[7] Barton (D. H. R.) et Laws (G.-F.). — *J. Chem. Soc.*, 1954, 52.

[8] Barton (D. H. R.), Ives (D.A.J.) et Thomas (R.-B.). — *J. Chem. Soc.*, 1954, 903.

[9] Barton (D. H. R.) et Robinson (C.-H.). — *J. Chem. Soc.*, 1954, 3045.

[10] Barton (D. H. R.), Ives (D.A.J.) et Thomas (B.-R.). — *J. Chem Soc.*, 1955, 2056.

[11] Barton (D.H.R.) et Morrisson (G.-A.). — Progrès dans la chimie des substances organiques naturelles. *Wien-Springer-Verlag*, 1961, p. 180.

[12] Barton (D.H.R.) et Morrisson (G.-A.). — Idem. p. 188.

[13] Bellamy (L.-J.). — The Infra red spectra of complex molecules. Methuen et C°, London, 1960.

[14] Bellamy (L.-J.). — Idem, p. 30.

[15] Bellamy (L.-J.). — Idem, p. 35.

[16] Biellman (J.-F.), Francetic (D.) et Ourisson (G.). — *Tetrahedron letters*, 1960, n° 18, 4.

[17] Biellman (J.-F.) et Ourisson (G.). — *Bull.Soc. Chim.*, 1962, **29,** 331.

[18] Butenandt (A.) et Wolff (A.). — *Chem. Ber.*, 1935, **68,** 2091.

[19] Butenandt (A.). — *Ber.*, 1935, **68,** 1847 ; 1937, **70,** 96.

[20] Butenandt (A.) et Grosse. — *Ber.*, 1937, **70,** 1446.

[21] Butenandt (A.) et Dannenberg (H.). — *Ber.*, 1938, **71,** 1681.

[22] Butenandt (A.) et coll. — *Ber.*, 1938, **71,** 1487 ; 1939, **72,** 182.

[23] Butenandt (A.) et Suramyi. — *Ber.*, 1942, **75,** 591 ; 594-597.

[24] Birch (A.-J.), Jaeger (R.) et Robinson (R.). — *J. Chem. Soc.*, 1945, 582.

[25] Chuman (M.). — *J. Chem. Soc. Japan*, 1949, **70**, 253 ; *C. A.*, 1951, **45**, 6651.

[26] Cohen, Cook (J.-W.) et Hewett (C.-L.). — *J. Chem. Soc.*, 1935, 445.

[27] Cole (A.R.H.). — *Progrès dans la chimie des substances organiques naturelles*, tome XIII, 1956, p. 44.

[28] Cook (J.-W.) et Lawrence (C.-A.). — *J. Chem. Soc.*, 1937, 817.

[29] Cram (D.-J.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 5828 ; 1953, **75**, 2293.

[30] Crastes de Paulet (A.). — *Thèse Sciences*, Montpellier, 1958, p. 15.

[31] Crastes de Paulet (A.). — Idem., p. 93.

[32] Crastes de Paulet (A.). — Idem, p. 135.

[33] Crastes de Paulet (A.). — Idem, p. 152.

[33 bis] Crastes de Paulet (A.). — Idem, p. 178.

[34] Crastes de Paulet (A.) et Bascoul (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 599.

[35] Crastes de Paulet (A.) et Bascoul (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 442.

[36] Crastes de Paulet (A.) et Bascoul (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 401.

[36 bis] Crastes de Paulet (A.) et Bascoul (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 1757.

[37] Dauben (W.-G.) et Ross (J.-A.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6521.

[38] Demjanov. — *J. Soc. Phys. Chem. Russe*, 1903, **35**, 30 ; 1904, **36**, 116.

[39] Desaulles (P.-A.). — Congrès international sur les hormones stéroïdes, Milan, mai 1962.

[40] Djerassi (C.). — *Chem. Rev.*, 1948, **43**, 271.

[41] Djerassi (C.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 3673.

[42] Dobriner (K.), Katzenellenbogen (E.-R.) et Norman (R. Jones). — Infra red absorption spectra of steroïds. Inter Science Publisher, New-York, spectre 65.

[43] Dobriner (K.), Katzenellenbogen (E.-R.) et Norman (R. Jones). — Idem, spectre 98.

[43 bis] Dobriner (K.), Katzenellenbogen (E.-R.) et Norman (R. Jones). — Idem, spectre 366.

[44] Dodson (R.-M.) et Riegel (B.). — *J. Org. Chem.*, 1948, **13**, 424.

[45] Dreiding (A.-S.). — *Chem. and Ind.*, 1954, 992.

[46] Ellis (B.) et Petrov (V.). — *J. Chem. Soc.*, 1952, 2246.

[46 bis] Ercoli (A.). — Discussion sur le rapport nº 2. International Congress on Hormonal Steroïds, Milan, 1962.

[47] Fajkos (J.) et Sorm (F.). — *Czechoslov. Chem. Commun.*, 1959, **24**, 3115 ; *C. A.*, 1960, **54**, 24870.

[48] Farmer et Kon. — *J. Chem. Soc.*, 1937, 1414.

[49] Felkin (H.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, **23**, 1054.

[50] Fieser (L.-F.). — *Experientia*, 1950, **6**, 312.

[51] Fieser (L.-F.) et Fieser (M.). — *Steroïds, Reinhold Publishing Corporation*, New-York, 1959, p. 14.

[52] Fieser (L.-F.) et Fieser (M.). — Idem, p. 42.

[53] Fieser (L.-F.) et Fieser (M.). — Idem, p. 214.

[54] Fieser (L.-F.) et Fieser (M.). — Idem, p. 315.

[55] Fieser (L.-F.) et Dominguez (X.-A.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 1704.

[56] FIESER (L.-F.) et HUANG (W.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75,** 4837.

[57] FRIEDEL (R.-A.) et ORCHIN (M.). — *Ultra-violet spectra of aromatic compounds.* John Wiley and Sons, New-York. Spectre 447.

[58] FUJIMOTO (G.-I.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73,** 1856.

[59] FÜRST (A.) et PLATNER (Pl. A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32,** 275.

[60] FÜRST (A.) et coll. — *Helv. Chim. Acta*, 1952, **35,** 951.

[61] GALLAGHER (T.-F.) et KRITCHEVSKY. (T. H.) — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72,** 882.

[62] GAYLOR. — *Chem. Rev.*, 1951, **49,** 413 ; et HUSSEY (A.-S.) et HERR (R.-R.). — *J. Org. Chem.*, 1959, **24,** 853.

[63] GODÉCHOT (M.) et MOUSSERON (M.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1934, **198,** 2000.

[64] GOLDBERG (M.-W.) et MONNIER (R.). — *Helv. Chim. Acta*, 1940, **23,** 376, 840.

[65] GUNTHARD (Hs. H.), HEUSSER (H.) et FÜRST (A.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36,** 1900.

[66] HADLER (H.-I.). — *Experientia*, 1955, **11,** 175.

[67] HAFEZ (M.-M.), HALSEY (G. Jr.) et WALLIS (E.-S.). — *Science*, 1949, **110,** 474.

[68] HARTMAN (J.-A.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77,** 5151 ; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 5662.

[69] HEILBRONNER (E.). — *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36,** 1121.

[70] HERZOG (H.-L.) et coll. — *J. Org. Chem.*, 1957, **22,** 1413.

[71] HEUSLER (K.) et WETTSTEIN (A.). — *Ber.*, 1954, **87,** 1301.

[72] HUANG-MINLON. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71,** 3301.

[73] HIRSCHMAN (R.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 4814.

[74] JACKMAN (L.-M.). — *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pergamon Press, 1959, p. 55.

[75] JACKMAN (L.-M.). — Idem, p. 57.

[76] JACKMAN (L.-M.). — Idem, p. 129.

[77] JOHNS (W.-F.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80,** 6456.

[78] JOHNSON (W.-S.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, **65,** 1317.

[79] JOHNSON (W.-S.) et PROSVIE (H.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67,** 504.

[80] JOHNSON (W.-S.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75,** 2275.

[81] JOHNSON (W.-S.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 6337.

[82] JOHNSON (W.-S.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80,** 677.

[83] *J. Organ Chem.*. (U.S.A.), 1956, **21,** 915.

[84] JULIA (S.), JULIA (M.) et BRASSEUR (L.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1962, 374.

[85] KAGI (H.) et MIESCHER (K.). — *Helv. Chim. Acta*, 1939, **22,** 683.

[86] KENNA (J. Mc), NORYMBERSKY (J.-K.) et STUBBS (R.-D.). — *J. Chem. Soc.*, 1959, 2502.

[87] KHARASCH (M.S.K.) et PREISTLY (H.-M.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1939, **61,** 3425.

[87 bis] KINCL (F.A.) et BOWERS (A.). — Deuxième Congrès international de Chimie des Produits naturels. Prague, août 1962. *Abstract of communications*, p. 128.

[88] KLYNE (W.) et SHOPEE. — *Chem. and Ind.*, 1952, 470.

[89] KLYNE (W.). — *Tetrahedron*, 1961, **13,** 29.

[90] LARDELLI (G.) et JEGER (O.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 1817.

[91] LARDON (A.), SIGG (H.-P.) et REICHSTEIN (T.). — *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 1457.

[92] LEGRAND (M.), VIENNET (R.) et CAUMARTIN (J.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 2150.

[93] LEGRAND (M.), LACAM (A.) et VIENNET (R.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 792.

[94] LEGRAND (M.) et MATHIEU (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 1679.

[95] LEVISALLES (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 558.

[96] LINDE (H.) et MEYER (K.). — *Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 807.

[97] MADAEVA (O.-S.), LUR'I (F.-A.). — *Doklady akad. Nauk.* (*U.S.S.R.*), 1952, **84**, 713-716 ; *C. A.*, 1953, **47**, 3326.

[98] MADAEVA (O.-S.). — *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, 1957, 28-3, 2630.

[99] MARKER (R.-E.), WITTLE (E.) et TULAR (B.-F.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 223.

[100] MATHIEU (J.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1062.

[101] MATHIEU (J.) et ALLAIS (A.). — *Cahiers de Synthèse Organique*, Masson et Cie, éd., 196, vol. VI, p. 34.

[102] MIESCHER (K.) et KAGI (H.). — *Chem. Ind.*, 1938, **16**, 276 ; *Helv. Chim. Acta*, 1939, **22**, 184.

[103] MIESCHER (K.) et coll. — *Helv. Chim. Acta*, 1945, **28**, 1252.

[104] MIESCHER (K.) et KAGI (H.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 761-764-766.

[105] MISLOW (K.) et BRENNER (J.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2318.

[106] MOFFIT (W.), WOODWARD (R.-B.), MOSCOWITZ (A.), KLYNE (W.) et DJERASSI (C.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 4013.

[107] MONTAGNE (P.-J.). — *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas*, 1907, **25**, 411.

[108] MONTAGNE (P.-J.) et KOOPAL (S.-A.). — *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas*, 1910, **29**, 138.

[109] MOUSSERON (M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, **23**, 1008.

[110] MOUSSERON (M.), WINTERNITZ (F.) et CRASTES DE PAULET (A.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 1859.

[111] MOUSSERON (M.), WINTERNITZ (F.) et CRASTES DE PAULET (A.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 2200.

[112] NAGATA (W.), HIRAI (S.), ITAZAKI (H.) et TAKEDA (K.). — *Annalen der. chem.*, 1961, **641**, 184 ; 1961, **641**, 196.

[113] NORMAN (A.-N.) et SCHUT (R.-N.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6487.

[114] PARKER (R.-E.) et ISAACS (N.-S.). — *Chem. Rev.*, 1959, **59**, 737.

[115] PEAK (D.-A.) et ROBINSON (R.). — *J. Chem. Soc.*, 1937, 1581.

[116] POOS (G.-I.), ARTH (G.-E.), BEYLER (R.-E.) et SARETT (L.-H.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 422.

[117] POPLE (J.-A.). — *High resolution Nuclear Magnetic Resonance*, Mc Grawl-Hill Book Company, 1959, p. 292.

[118] PRELOG (V.), RUZICKA (L.) et WIELAND (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1944, **27**, 66 ; 1945, **28**, 618.

[119] PROUT (F.-S.) et RIEGEL (B.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3190.

[120] QUINKERT (G.). — *Experientia*, 1957, **13**, 381.

[121] REICHSTEIN (T.) et ALTHER (H.-B.). — *Helv. Chim. Acta*, 1943, **26**, 492.

[122] REICHSTEIN (T.) et SEEBERK (E). — *Helv. Chim. Acta*, 1943, **26**, 536.

[123] RINGOLD (A.-J.) et ROSENKRANZ (G.). — *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 601.

[124] ROBERTS (G.), GALLACHER (B.-S.) et JONES (R.-N.). — *Infra red absorption spectra of steroïds*, vol. II. Interscience Publishers, New-York, 1958, Spectre 366.

[125] ROBINSON (R.). — *J. Chem. Soc.*, 1938, 1390.

[125 bis] ROBINSON (R.) et RYDON (H.-N.). — *J. Chem. Soc.*, 1939, 1394.

[126] ROBINSON (M.J.T.). — *Tetrahedron*, 1957, **1**, 49.

[127] ROSENKRANZ (J.-R.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 4145.

[128] RULL (T.) et OURISSON (G.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, **25**, 1573.

[129] RUZICKA (L.), HARDEGGER (E.) et CAUTER (C.). — *Helv. Chim. Acta*, 1944, **27**, 1164.

[130] SARETT (L.-H.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2112.

[131] SCHMIDT (H.) et KARRER (P.). — *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 1371.

[131 bis] SÉGALOFF (A.) et GABBARD (R-B.). — International Congress on Hormonal Steroïds, Milan, mai 1962, n° 298.

[132] SHEALY (Y.-F.) et DODSON (R.-M.). — *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 1427.

[133] SHOPEE (C.-W.) et ELKS (J.). — *J. Chem. Soc.*, 1953, 241.

[134] STANLEY et KUSHINSKY. — *J. Biol. Chem.*, 1958, **230**, 31.

[135] STOLL (W.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1932, **207**, 147.

[136] STORK (G.), LOEWENTHAL (H.J.E.) et MUCKHARGI (P.-C.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 501.

[137] STORK (G.), KHASTGIR (H.-N.) et SOLO (A.-J.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6457.

[138] TIFFENEAU (M.), WEILL (P.) et TCHOUBAR (B.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1937, **205**, 54.

[139] TIFFENEAU (M.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1945, **12**, 453.

[140] TOROMANOFF (E.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 888.

[141] TOROMANOFF (E.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 799.

[142] TURNER (R.-B.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 878.

[143] TURNER (R.-B.), MEADOR (W.-R.) et WINKLER (R.-E.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 4122.

[143 bis] *U. V. Spectra of Aromatic compounds*, R.-A. FRIADEL et M. ORLIN, John Wiley and Sons, New-York, Spectre 447.

[144] URUSHIBARA (Y.) et CHUMAN (M.). — *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1949, **22**, 69 ; *C. A.*, 1950, **44**, 1124.

[145] USKOKOVIC (M.) et GUT (M.). — *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 996.

[146] VALLS (J.) et TOROMANOFF (E.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 758.

[147] VELLUZ (L.) et LEGRAND (M.). — *Angew. Chem.*, 1961, 603.

[148] VELLUZ (L.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 969-974.

[149] WALLACH. — *Ann. der Chem.*, 1907, **353**, 318.

[150] WALLIS (E.-S.), FERNHOLZ (E.), GEPHART (F.-T.) et EVERETT (S.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 137.

[151] WENDLER (N.-L.) et TAUB (D.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 3560.

[152] WENDLER (N.-L.), TAUB (D.), DOBRINER (S.) et FUKUSHIMA (D.-K.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5027.

[153] WENDLER (N.-L.). — *Tetrahedron*, 1958, **3**, 144.

[154] WESTPHAL (U.), WANG (Y.-L.) et HELLMANN (H.). — *Ber.*, 1939, **72,** 1233.

[155] WETSTEIN (A.) et coll. — *Experientia*, 1955, **11,** 365.

[156] WIELAND. — *Studien in der Steroïd Reihe, Thesis E.T.H.*, Zurich, p. 29 et 33.

[157] WILDS (A.-L.) et BECK (L.-W.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66,** 1688.

[158] WILDS (A.-L.) et coll. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75,** 4878.

[159] WINDAUS (A.). — *Chem. Ber.*, 1919, **52,** 170.

[160] WINDAUS (A.) et DALMER (O.). — *Chem. Ber.*, 1919, **52,** 162.

[161] WINSTEIN (S.) et ADAMS (R.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70,** 838.

[162] WINTERNITZ (F.) et CRASTES DE PAULET (A.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, **27,** 1460.

[163] WINTERSTEINER (O.) et MOORE (M.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 1923.

[164] WOLFF. — *Ann.*, 1912, 394, 86 ; KISHNER. — *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1911, 43, 582 ; *C. A.*, 1912, **6,** 347.

[165] WOODWARD (R.-B.), SONDHEIMER (F.), TAUB (D.), HEUSLER (K.) et LAMORE (W. N. Mc). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74,** 4223.

[166] WOODWARD (R.-B.), PATCHETT (A.-A.), BARTON (P.H.R.), IVES (D.-A.) et KELLY (R.-B.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76,** 2852.

[167] WOODWARD (R.-B.), PATCHETT (A.-A.), BARTON (P.H.R.), IVES (D.-A.) et KELLY (R.-B.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 1131.

[168] ZIEGLER (K.) et coll. — *Ann.*, 1942, **551,** 80.

[169] ZURCHER (R.-F.). — *Helv. Chim. Acta.*, 1961, 44, 1380.

TABLEAUX

TABLEAU A

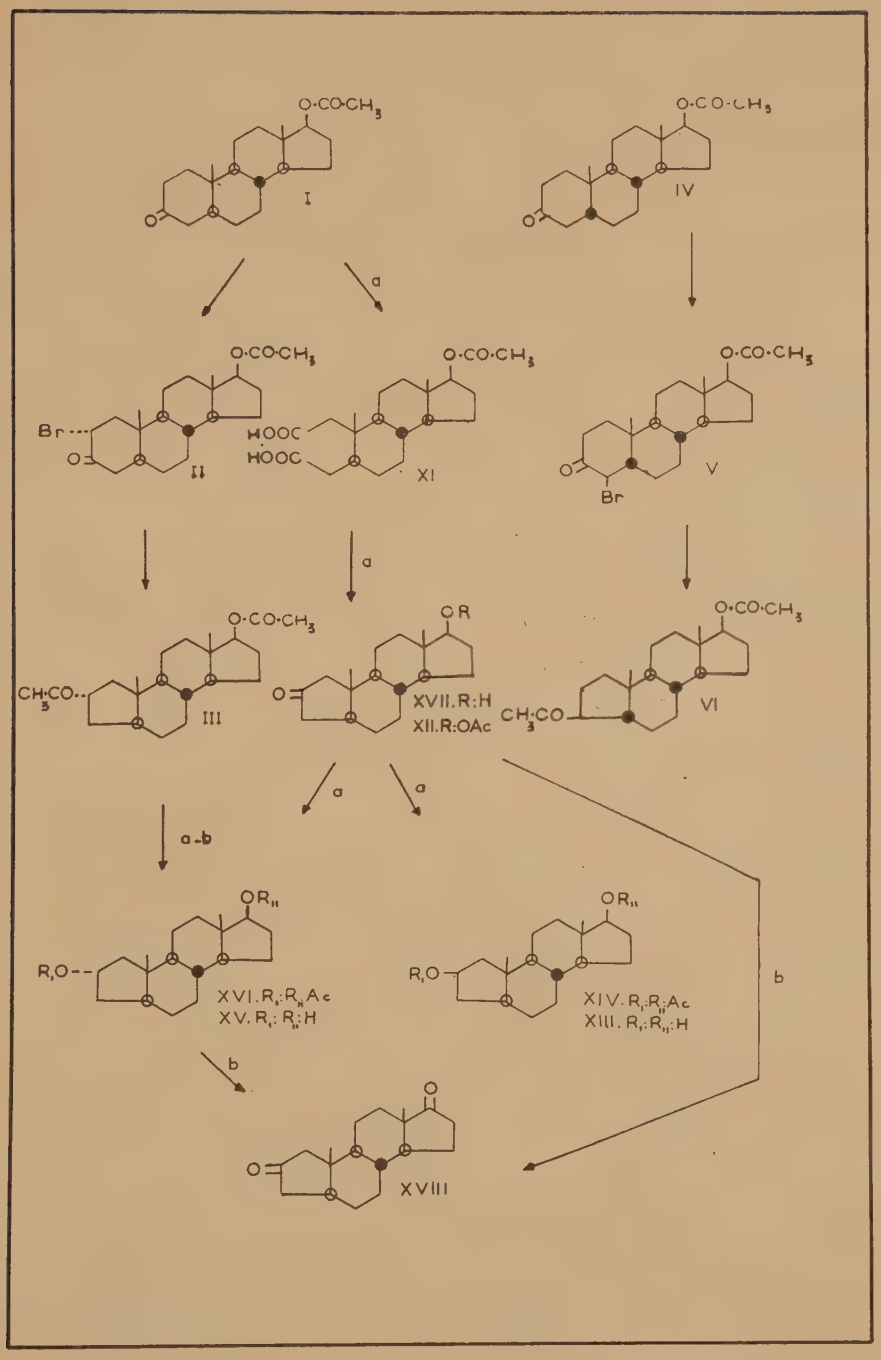

O·CO·CH3
I
IV
a
Br
II
HOOC
HOOC
XI
V
Br
CR
CH3CO
III
XVII. R:H
XII. R:OAc
VI
a-b
OR11
R1O
XVI. R1:R11 Ac
XV. R1: R11 H
XIV. R1:R11 Ac
XIII. R1:R11 H
b
XVIII

TABLEAU B

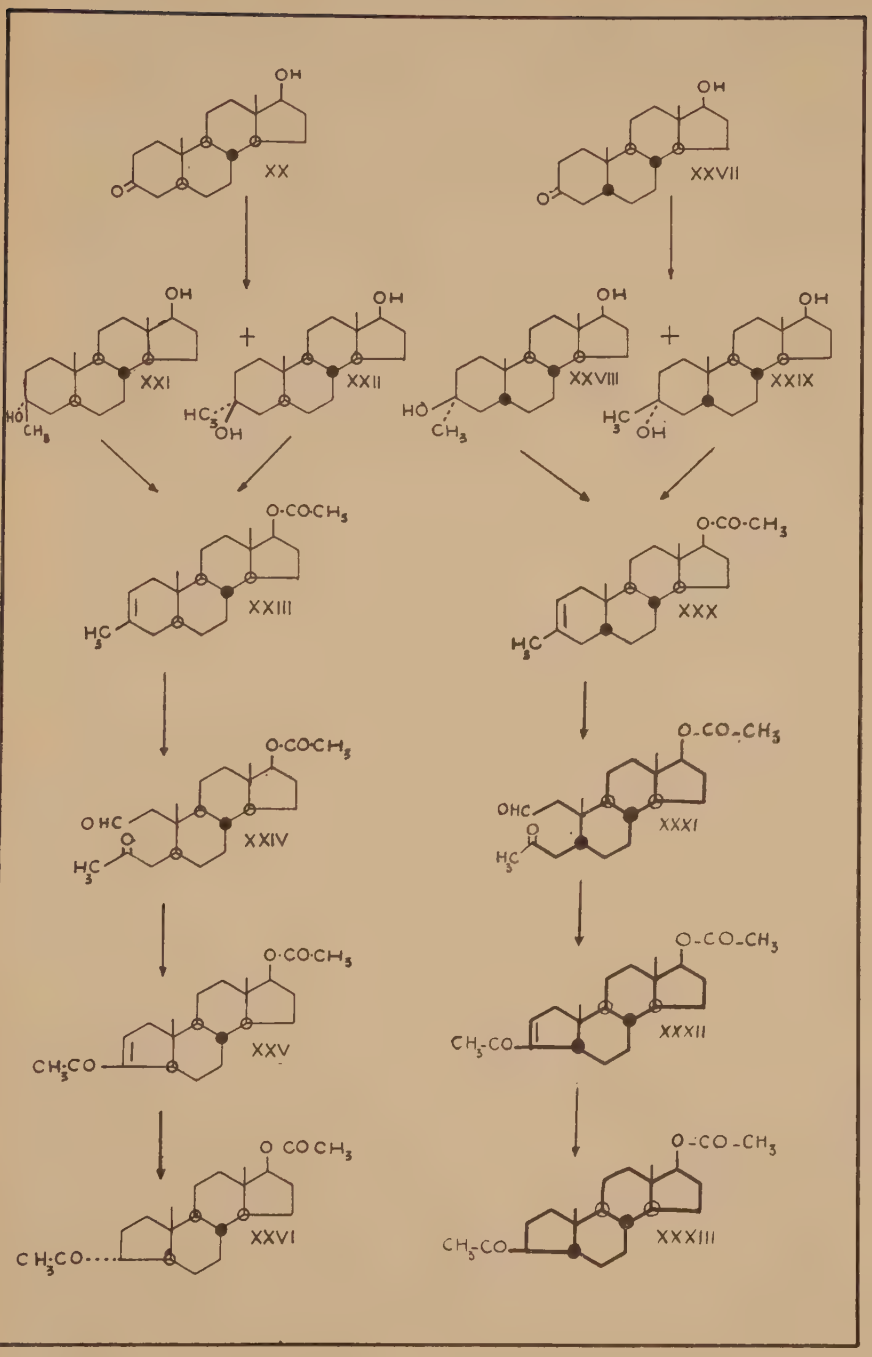

XX
XXVII
XXI
XXII
XXVIII
XXIX
XXIII
XXX
XXIV
XXXI
XXV
XXXII
XXVI
XXXIII

TABLEAU C

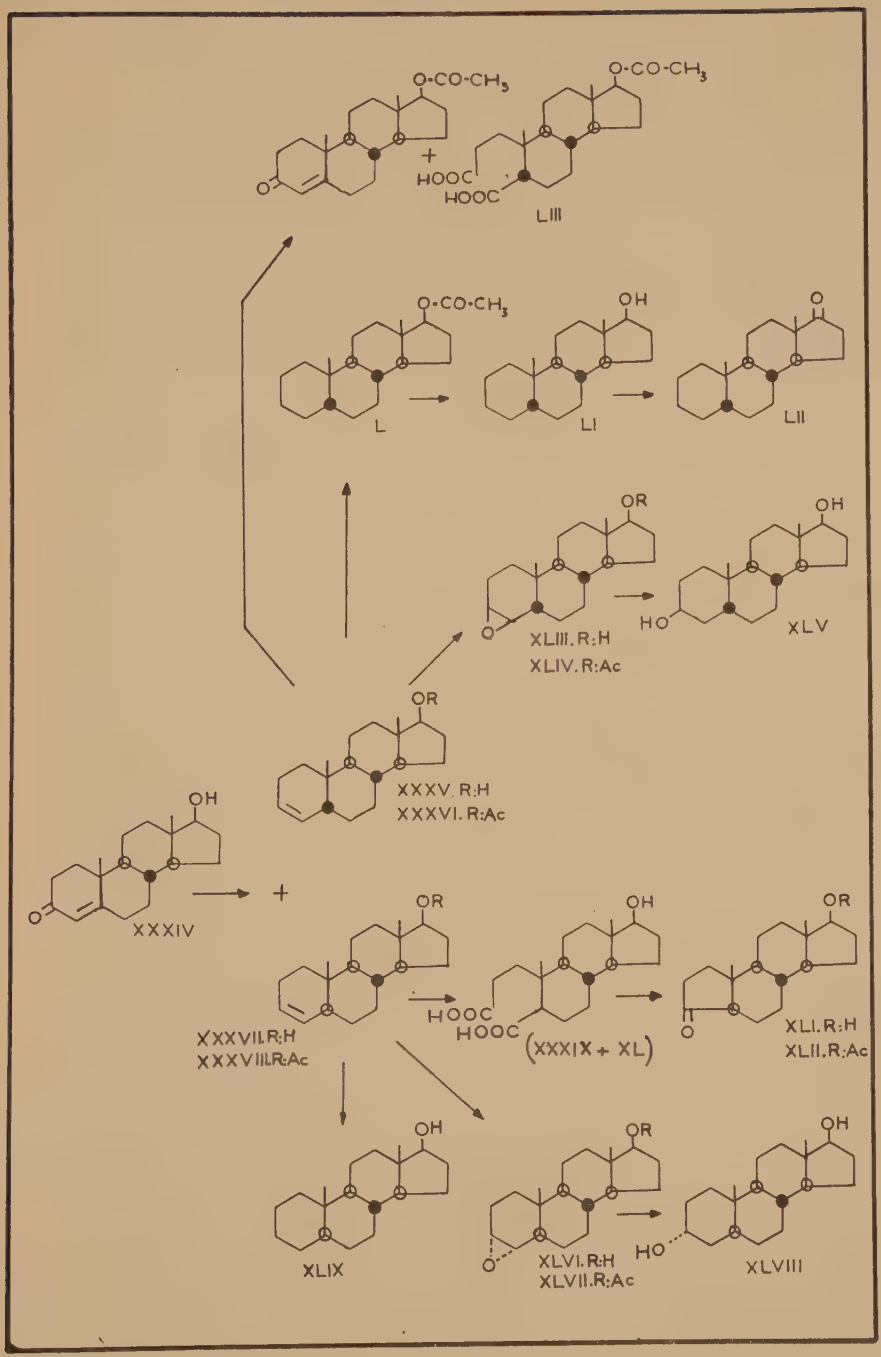

O-CO-CH3
HOOC
HOOC
LIII
L
LI
LII
OR
OH
O
HO
XLIII. R:H
XLIV. R:Ac
XLV
XXXV. R:H
XXXVI. R:Ac
XXXIV
XXXVII. R:H
XXXVIII. R:Ac
(XXXIX + XL)
XLI. R:H
XLII. R:Ac
XLIX
XLVI. R:H
XLVII. R:Ac
XLVIII

TABLEAU D

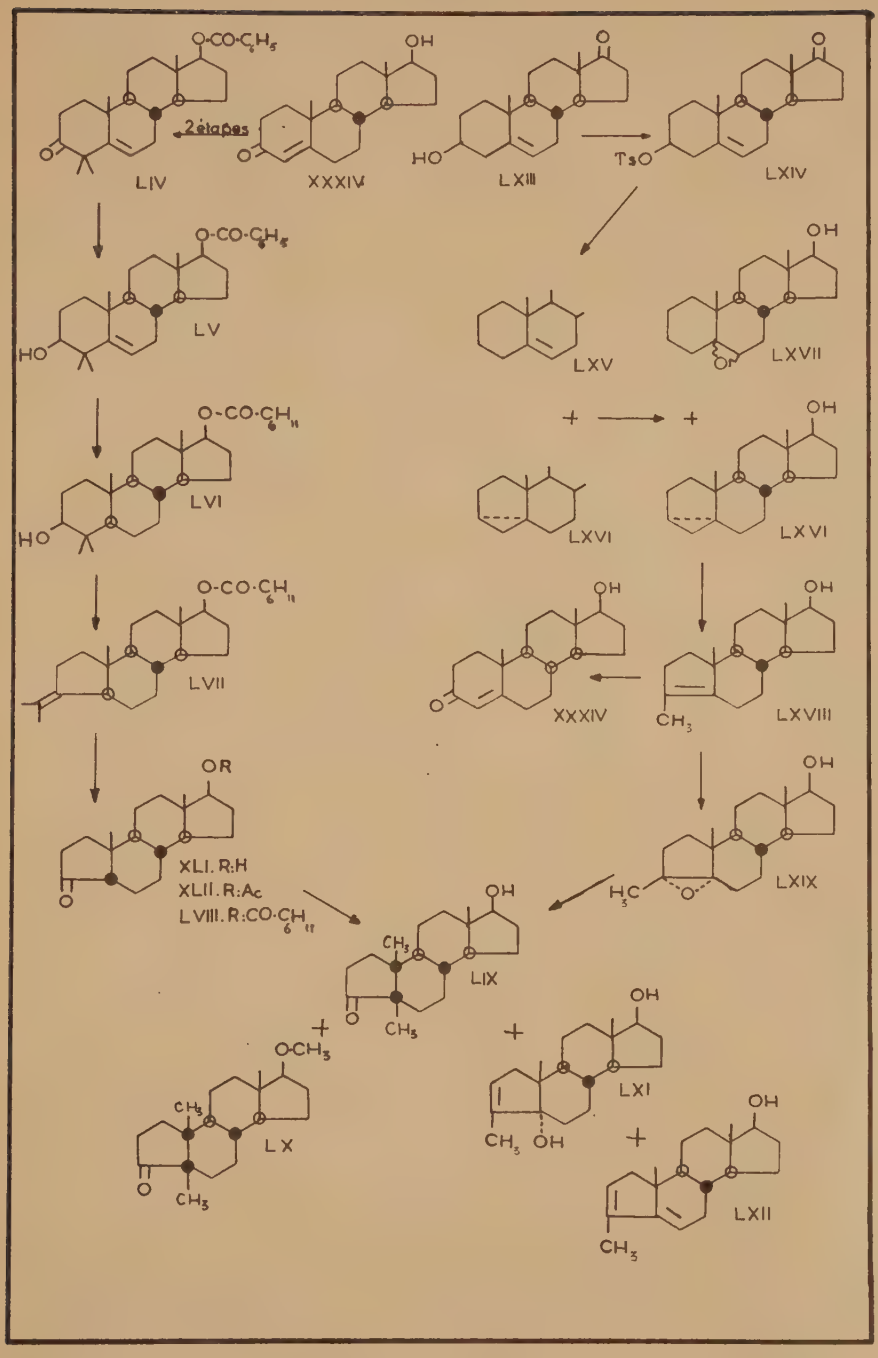

2 étapes
LIV
XXXIV
LXIII
LXIV
LV
LXV
LXVII
LVI
LXVI
LXVI
LVII
XXXIV
LXVIII
XLI. R:H
XLII. R:Ac
LVIII. R:CO·C6H11
LXIX
LIX
LX
LXI
LXII

TABLEAU E

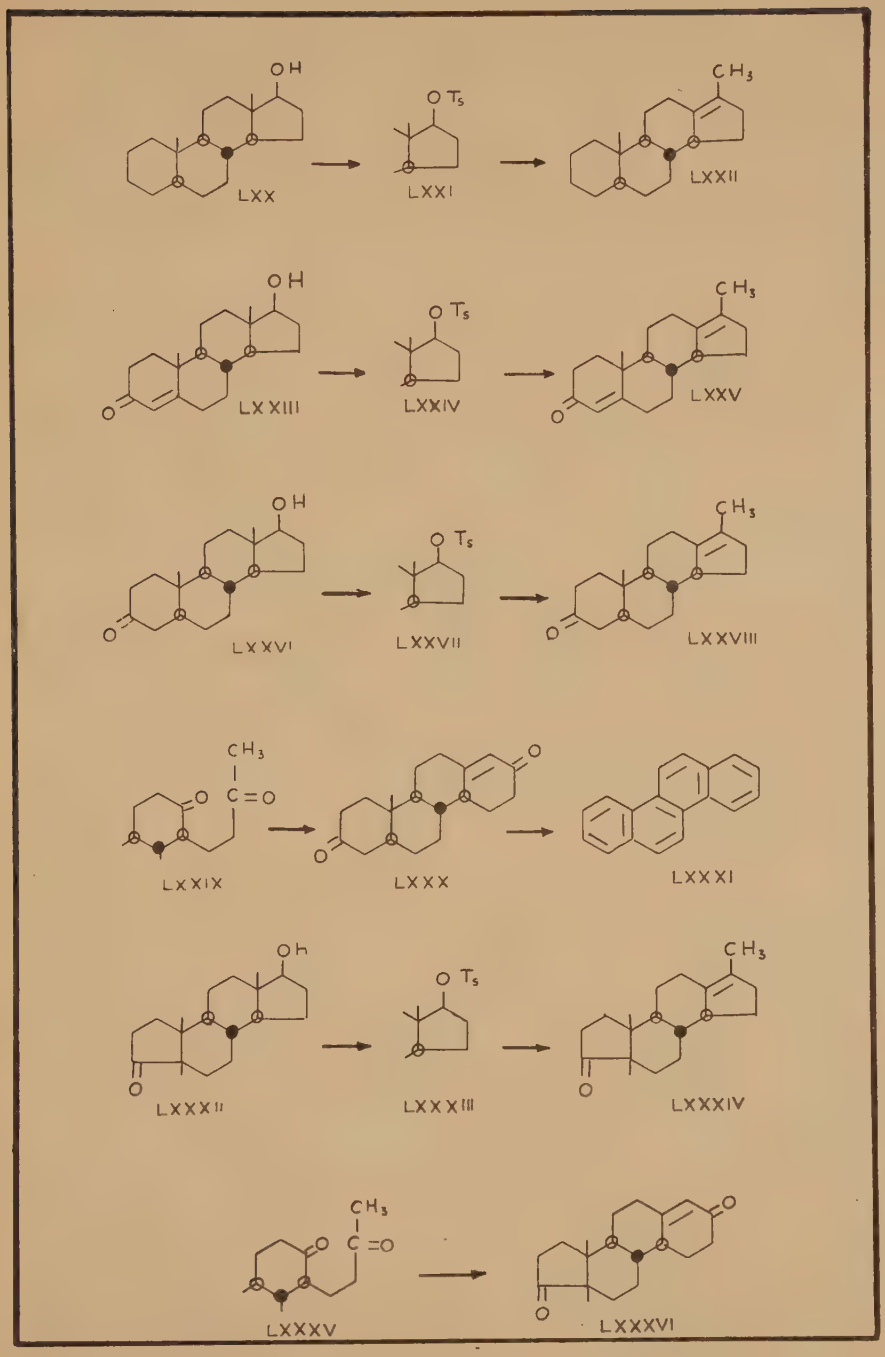

OH
OTs
CH3
LXX
LXXI
LXXII
OH
OTs
CH3
O
O
LXXIII
LXXIV
LXXV
OH
OTs
CH3
O
O
LXXVI
LXXVII
LXXVIII
CH3
C=O
O
O
LXXIX
LXXX
LXXXI
OH
OTs
CH3
O
O
LXXXII
LXXXIII
LXXXIV
CH3
C=O
O
O
LXXXV
LXXXVI

TABLEAU F

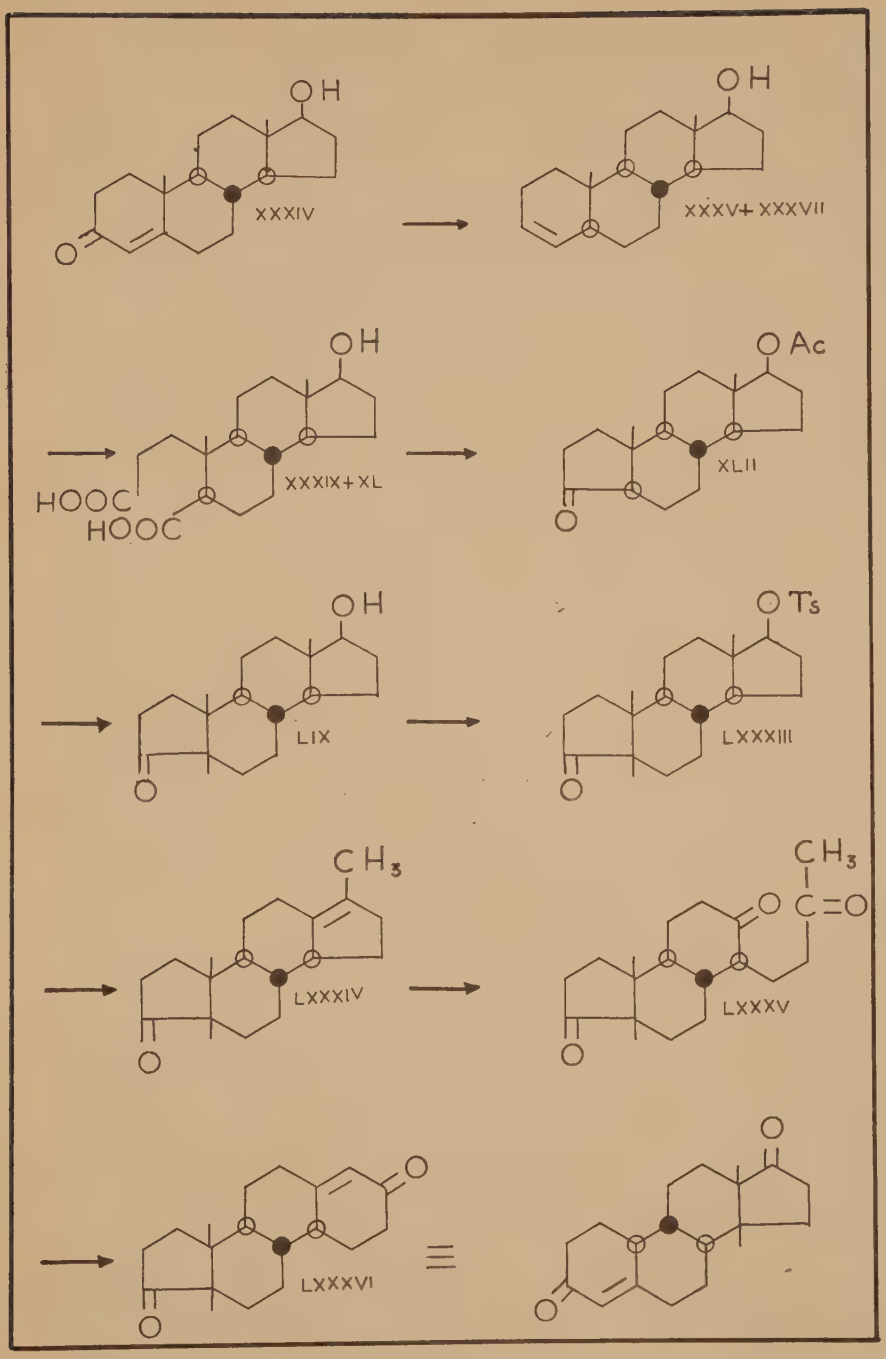

OH
XXXIV
OH
XXXV+ XXXVII
OH
HOOC
HOOC
XXXIX+XL
OAc
XLII
OH
LIX
OTs
LXXXIII
CH3
LXXXIV
CH3
C=O
LXXXV
LXXXVI

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 9

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I

A-nor stéroïdes

I. — **Déshalogénation magnésienne des α-halogénocétones stéroïdes** ... 15
— Introduction 15
— Travaux antérieurs 16
— Travaux personnels 17
A. — Réaction de Tiffeneau sur le bromo-2α acétoxy-17β oxo-3 (5α) androstane 17
B. — Réaction de Tiffeneau sur le bromo-4β acétoxy 17β oxo-3 (5β) androstane 22

II. — **Crotonisation du produit d'ouverture du noyau A** 29
— Principe 29
— Travaux antérieurs 29
— Travaux personnels 30
A. — Crotonisation du produit d'ouverture du noyau A d'un Δ^2 stéroïde 30
B. — Etude comparée des courbes de dichroïsme circulaire des trois acétyls A-nor stéroïdes obtenus 32

III. — **Réarrangement intramoléculaire des cyclo-3-5 stéroïdes** 34
— Généralités 34
— Travaux personnels 36

IV. — **Réarrangement des diméthyls-4-4 stéroïdes** 37
— Généralités 37
— Travaux personnels 38

V. — **Pyrolyse des sécoacides-3-4 obtenus par ozonisation des Δ^3 stéroïdes** 40
— Généralités 40
— Etude des Δ^3 stéroïdes 41

CHAPITRE II

Etude de la méthylation des A-nor stéroïdes

— Introduction 55
— Travaux antérieurs 56
— Travaux personnels 57
A. — Méthylation de l'énolate de l'hydroxy-17β oxo-3 A-nor (5β) androstane par l'iodure de méthyle ... 58
B. — Etude de la position du groupe méthyl 59
C. — Configuration du méthyl sur le carbone 5 62
D. — Structure de l'époxyde bitertiaire (LXIX) 67

CHAPITRE III

Préparation de D-homo 18-nor stéroïdes

— Introduction 69
— Travaux antérieurs 69
— Travaux personnels 74
A. — Préparation des pseudo-stéroïdes 74
B. — Caractères analytiques 75
C. — Crotonisation du produit d'ouverture par ozonolyse des « pseudo stéroïdes » 76
D. — Etude des caractères analytiques de (LXXX) et de (LXXXVI) et détermination de leurs structures... 77

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Indications générales 83
CHAPITRE I 85
CHAPITRE II 101
CHAPITRE III 104

Conclusion 107

BIBLIOGRAPHIE 109

Tableaux 115

DEUXIÈME THÈSE

APPLICATION DU DICHROÏSME CIRCULAIRE A L'ÉTUDE DE LA CONFIGURATION DES COMPOSÉS ORGANIQUES

VU et permis d'imprimer :
Montpellier, le 4 décembre 1962.

Le Recteur
de l'Académie de Montpellier :
RICHARD.

VU et approuvé :
Montpellier, le 3 décembre 1962.

Le Doyen
de la Faculté des Sciences de Montpellier :
B. CHARLES.

Dépôt légal, 4me trimestre 1962, N° 486.